



UNIVERSITE DE LILLE  
**FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG**  
Année : 2019

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT  
DE DOCTEUR EN MEDECINE

**Impact négatif de la résection chirurgicale étendue sur la survie des patients  
opérés d'un corticosurréalome malin de stade II**

Présentée et soutenue publiquement le 6 juin 2019 à 18 heures  
au Pôle Recherche

**Par Vincent VANGELDER**

---

**JURY**

**Président :**

**Monsieur le Professeur François PATTOU**

**Asseseurs :**

**Madame le Professeur Marie-Christine VANTYGHEM**

**Monsieur le Professeur Sébastien AUBERT**

**Madame le Docteur Christine DO CAO**

**Directeur de Thèse :**

**Monsieur le Professeur Robert CAIAZZO**

---

## **AVERTISSEMENT**

La Faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses : celles-ci sont propres à leurs auteurs.

# SOMMAIRE

AVERTISSEMENT.....	2
REMERCIEMENTS .....	3
SOMMAIRE.....	9
RÉSUMÉ .....	10
INTRODUCTION .....	12
I. Introduction générale .....	12
1. Épidémiologie.....	12
2. Circonstances de découverte et bilan initial .....	13
3. Anatomicopathologie .....	15
4. Traitement .....	16
a. Tumeurs résécables.....	17
b. Tumeurs métastatiques.....	20
c. Récidive.....	20
5. Évolution et pronostic.....	21
II. Introduction de notre étude .....	22
MATÉRIELS ET MÉTHODE.....	23
I. Population de l'étude.....	23
II. Recueil des données.....	23
III. Définition des variables .....	24
1. Préopératoires .....	24
2. Chirurgie .....	24
3. Anatomicopathologie .....	25
4. Suivi.....	25
IV. Objectifs et critères de jugement.....	25
V. Analyse statistique .....	26
RÉSULTATS.....	27
I. Description de la population globale.....	27
1. Caractéristiques .....	27
2. Survie .....	31
II. Population de notre étude .....	32
1. Comparaison des groupes .....	32
a. Caractéristiques préopératoires.....	32
b. Caractéristiques chirurgicales.....	34
c. Caractéristiques anatomopathologiques.....	35
d. Suivi.....	36
3. Facteurs pronostiques de survie.....	39
a. Survie globale.....	39
b. Survie sans récurrence .....	40
4. Description des patients décédés .....	42
DISCUSSION.....	44
I. Comparaison aux données de la littérature.....	44
II. Comparabilité de nos deux groupes .....	45
III. Facteurs pronostiques de survies globale et sans récurrence .....	45
IV. Limites et perspectives .....	48
CONCLUSION .....	50
RÉFÉRENCES .....	51
ANNEXES .....	57

## RÉSUMÉ

**Introduction :** Le carcinome corticosurrénalien (CCS) est une pathologie rare dont le pronostic est sombre. Le seul traitement curatif est chirurgical, mais il n'est pas standardisé. En particulier, l'étendue de l'exérèse des tumeurs localisées est un sujet débattu. L'objectif de ce travail était de décrire, spécifiquement au sein des patients de stade II, l'impact sur la survie d'une exérèse élargie aux organes de voisinage.

**Matériels et Méthode :** Une étude rétrospective monocentrique des patients opérés d'un CCS jusqu'au 31 décembre 2018 au CHU de Lille a été réalisée. Les données préopératoires, chirurgicales, anatomopathologiques et de suivi ont été recueillies.

**Résultats :** De 1966 à 2018, 135 patients ont bénéficié de l'exérèse d'un CCS, dont 69 de stade II. Parmi eux, une surrénalectomie seule a été réalisée chez 53 patients et une chirurgie élargie chez 16 patients. Les patients du groupe surrénalectomie élargie avaient une survie globale plus faible que ceux du groupe surrénalectomie seule (2,9 contre 19,6 ans,  $p < 0,0001$ ). En analyse multivariée, l'exérèse élargie ( $p = 0,0098$  ; HR=3,869), l'âge ( $p = 0,0177$  ; HR=1,034), la sécrétion de glucocorticoïdes ( $p = 0,0018$  ; HR=4,504) et le nombre de ganglions sur la pièce opératoire ( $p = 0,0272$  ; HR=1,128) étaient associés à une diminution de la survie globale. La rupture tumorale ( $p = 0,0344$  ; HR=4,268) et le nombre de ganglions sur la pièce opératoire ( $p = 0,0063$  ; HR=1,256) étaient associés à une diminution de la survie sans récurrence, mais pas l'exérèse élargie ( $p = 0,058$  ; HR=4,268).

**Conclusion :** Le recours à une chirurgie étendue lors de la prise en charge d'un CCS de stade II diminue significativement la survie globale des patients, possiblement par les complications propres aux résections d'organes, alors qu'il ne semble pas impacter la survie sans récurrence. Il est donc préférable d'éviter un geste étendu lorsque cela est possible, cependant sans compromettre la qualité oncologique de la résection.

# INTRODUCTION

## I. Introduction générale

### 1. Épidémiologie

Les corticosurrénales malins ou carcinomes corticosurrénaux (CCS) sont des tumeurs malignes développées aux dépens de la corticosurrénale. Ces tumeurs sont rares puisqu'on estime leur incidence entre 0,7 et 2 cas par million d'habitants par an en Europe et aux États-Unis (1,2) alors que les tumeurs surrénales bénignes sont très fréquentes, touchant entre 3 et 10 % de la population (3). Cette faible incidence explique la difficulté à réaliser des études prospectives et randomisées et les recommandations reposent donc principalement sur des études rétrospectives. Même s'il peut survenir à tout âge, on note 2 pics d'incidences : pendant l'enfance puis entre 40 et 50 ans (4) avec un âge médian estimé à 46 ans dans plusieurs séries européennes (5,6) et à 55 ans aux États-Unis (7). Les CCS représentent 1,3 % des cancers chez l'enfant (8) et 0,02 à 0,2 % des cancers de l'adulte (9). Il existe une prédominance féminine et le sex-ratio est estimé entre 1,5 à 2,5 (4,6,8). Ces tumeurs sont habituellement plus fréquentes du côté gauche, mais aucune explication n'a été proposée (1). La majorité des CCS est sporadique, mais ils peuvent s'intégrer dans le cadre de syndromes génétiques de prédisposition comme le syndrome de Li-Fraumeni, la néoplasie endocrinienne multiple de type 1 (NEM1), le syndrome de Beckwith-Wiedemann, le syndrome de Lynch et la polypose adénomateuse familiale (10). Grâce aux nombreuses études génétiques et moléculaires récentes, la pathogenèse de ces tumeurs est mieux comprise et plusieurs gènes impliqués ont été identifiés, par exemple TP53, IGF-2, ZNRF3 ou

CTNNB1 (11). En dehors des prédispositions génétiques, aucun facteur de risque n'a été démontré (4).

## 2. Circonstances de découverte et bilan initial

Il existe trois modes de découverte d'un CCS :

- Des signes cliniques d'hypersécrétion hormonale stéroïdienne révèlent la maladie dans 40 à 60% des cas. L'hypersécrétion de glucocorticoïdes est responsable d'un syndrome de Cushing. L'hyperandrogénie entraîne un hirsutisme, un virilisme, une dysménorrhée et une calvitie chez l'homme. L'hypersécrétion de minéralocorticoïdes se traduit par une hypertension artérielle avec une hypokaliémie ainsi que des œdèmes. De très rares tumeurs secrètent des œstrogènes, entraînant une gynécomastie et une atrophie testiculaire chez l'homme (12).
- Un syndrome tumoral est révélateur dans un tiers des cas, caractérisé par des douleurs abdominales, des nausées, des vomissements ou un ballonnement abdominal. Les classiques, mais non-spécifiques signes cliniques de malignité comme la perte de poids, la fièvre ou les syndromes paranéoplasiques sont rares (4).
- La découverte fortuite sur un examen d'imagerie : c'est l'incidentalome surrénalien. Ce mode de découverte est estimé entre 10 et 15% (13,14).

Le bilan biologique recommandé par l'*European Network for the Study of Adrenal Tumors* (ENSAT) (annexe 1) permet de rechercher une hypersécrétion hormonale confirmant l'origine corticosurrénalienne de la lésion, des complications métaboliques, des arguments en faveur de la malignité de la lésion et d'éliminer le diagnostic de phéochromocytome (13).

Sur le plan morphologique, les CCS sont classiquement de volumineuses lésions hétérogènes avec des zones de nécroses et d'hémorragie.

Le scanner en coupes fines et l'IRM ont des performances équivalentes (1). Les critères scannographiques en faveur d'un CCS sont une densité spontanée supérieure à 20 unités Hounsfield et un wash-out relatif ou absolu à 10 minutes inférieur à 40 ou 60 % respectivement (15). En IRM, la lésion est hypo ou iso-intense en signal T1 et hyper-intense en signal T2. La prise de contraste après injection de gadolinium est hétérogène et certaines séquences spécifiques comme l'opposition de phases sont utiles pour distinguer les lésions bénignes des corticosurrénales malins (16). La taille médiane est de 10 centimètres (5) et la probabilité que la lésion soit maligne augmente avec sa taille sans valeur seuil consensuelle (17). L'imagerie permet également de rechercher un envahissement des organes adjacents, des adénopathies, des lésions secondaires ou un thrombus tumoral dans la veine rénale ou la veine cave inférieure.

La tomographie par émission de positons au 18 F-fluoro-desoxyglucose complète le bilan recommandé par l'ENSAT (annexe 1) (13). La captation du glucose par le CCS est élevée et le seuil de *standard uptake value* (SUV) relatif foie/surrénale de 1,45 a été retenu pour distinguer les lésions bénignes et malignes (18) avec un rôle pronostique de l'intensité de la captation sur la survie (19). Cet examen est également utile dans la recherche de métastase ou de récurrence (20). D'autres radiotraceurs comme le 11C-metomidate ont été récemment proposés pour caractériser l'origine corticosurrénale de la lésion (21).

Un scanner thoracique à la recherche de métastase doit être réalisé à titre systématique tandis qu'une imagerie cérébrale ou osseuse est réalisée uniquement sur point d'appel clinique (13).



### 3. Anatomicopathologie

L'étude anatomicopathologique permet de confirmer l'origine corticosurrénalienne d'une tumeur non sécrétante, de distinguer les lésions bénignes des lésions malignes et d'apporter certaines précisions nécessaires à la classification des patients.

Le CCS se présente sous la forme d'une tumeur hétérogène délimitée par une capsule fibreuse, avec des zones hémorragiques et nécrotiques. En moyenne, il mesure 12 centimètres (17) et pèse 500 grammes (22,23). L'examen macroscopique précise la qualité de la résection chirurgicale, le dépassement de la capsule, l'invasion des tissus ou organes péri-surrénaux et la présence d'un thrombus tumoral. L'examen microscopique évalue l'architecture, le noyau, le cytoplasme, les mitoses, la capsule, l'invasion et la nécrose.

Le diagnostic de malignité n'est formel qu'en présence de métastase ou d'invasion locorégionale. En l'absence de ces critères, il faut définir le potentiel de malignité de la lésion. Plusieurs scores ont été proposés par Hough (24), Van Slooten (25) et Weiss (26,27). Le score de Weiss (annexe 2) est adopté de manière consensuelle pour sa simplicité et sa fiabilité. Il repose sur l'observation microscopique des caractéristiques structurales, cytologiques et d'invasion de la tumeur permettant le calcul d'un score allant de 0 à 9. La malignité de la tumeur est déterminée par un score supérieur ou égal à 3 puisque 91% des patients ont alors développé une métastase dans l'étude de Weiss (27). L'équipe lilloise a proposé en 2002 une modification du score de Weiss ne retenant que les critères les plus reproductibles (23), ensuite validée dans d'autres séries (28,29). D'autres scores plus sensibles et spécifiques ont été récemment proposés (29,30).

L'immunohistochimie a d'abord été utilisée lorsqu'il existait un doute sur l'origine corticosurrénalienne de la lésion. Différents marqueurs existent, mais le *Steroidogenic Factor 1* (SF1) est actuellement le plus précis (31) et aurait un intérêt pronostique (32).

L'index de prolifération selon le Ki67 a un intérêt diagnostique avec un seuil supérieur à 5% retenu comme marqueur de malignité par la plupart des auteurs (33) et un rôle majeur dans le pronostic de survie (34). Il s'intègre désormais dans les algorithmes décisionnels des traitements adjuvants après chirurgie (13).

#### 4. Traitement

La prise en charge en centre expert par une équipe multidisciplinaire composée d'endocrinologues, de chirurgiens, d'oncologues, de radiologues, d'anatomopathologistes, de médecins nucléaires, de biologistes et de généticiens est recommandée puisqu'elle a un impact sur la survie (35). Les chirurgiens habitués à la prise en charge de cette pathologie ont plus de résections complètes (36), moins de complications et des durées de séjour plus courtes (37–39). Différents seuils d'activité ont été proposés pour définir ces centres experts : 4 ou 10 surrénalectomies par an pour CCS (40,41), 10 ou 20 surrénalectomies laparoscopiques par an (42). La récente analyse des données du programme de médicalisation des systèmes d'information (PMSI) français a retenu le seuil de 32 surrénalectomies par an pour définir un centre à haut volume d'activité dans lequel la mortalité était significativement plus basse (Caiazzo et al, soumis).

## a. Tumeurs résécables

### *Traitement chirurgical*

La chirurgie est le seul traitement curatif des CCS (43). La résection chirurgicale doit être complète avec des marges de sécurité et emporter la glande surrénale, la tumeur et la graisse péri-surrénalienne sans effraction tumorale. L'intervention débute par une exploration à la recherche d'une carcinose péritonéale et de lésions secondaires. L'extension locorégionale aux organes de voisinage (le rein, le bloc spléno-pancréatique à gauche ou le foie à droite) est ensuite évaluée de même que l'extension veineuse par thrombus et le statut ganglionnaire.

La voie d'abord traditionnelle est la laparotomie. Gagner a décrit en 1992 la première surrénalectomie par voie coelioscopique (44). Ses avantages sont la diminution des douleurs, des pertes sanguines et de l'iléus autorisant une reprise plus rapide de l'alimentation et une durée de séjour plus courte (45,46). La voie coelioscopique est donc devenue le standard chirurgical des tumeurs bénignes (47). Dans le traitement des CCS, les premières études ont d'abord rapporté un risque accru de rupture tumorale, une augmentation du taux de récurrence locorégionale et de dissémination péritonéale et une diminution de la survie globale (48–50), mais ces résultats semblent biaisés par des erreurs techniques comme des résections incomplètes ou des effractions capsulaires. Des données plus récentes suggèrent l'équivalence des deux approches sur ces mêmes données (51–54). L'hétérogénéité des CCS rend difficile la comparaison de ces études (55). Au total, l'*European Society of Endocrine Surgeons* (ESES) et l'ENSAT recommandent la laparotomie comme standard chirurgical, mais la coelioscopie peut être proposée pour des tumeurs de moins de 6 cm sans invasion locale, dans des centres experts à volumes élevés (56). L'équipe lilloise a démontré que le seuil de 10 cm peut être choisi sans incidence sur la survie

(57). La coéloscopie doit être pratiquée par voie transpéritonéale et en décubitus latéral pour améliorer l'exploration et faciliter la résection monobloc. L'abord rétropéritonéal et la voie robotique n'ont pas encore été évalués dans la chirurgie des CCS (56). La voie coelioscopique doit clairement être abandonnée en cas de suspicion de tumeur localement avancée.

Le taux d'envahissement ganglionnaire oscille entre 4 et 73 % selon les séries (56) et le dernier rapport ENSAT l'estime à 22% (58). Certaines équipes réalisent systématiquement un curage, d'autres uniquement en cas d'invasion fortement suspectée ou prouvée (45). Les séries françaises et américaines montrent qu'un curage est réalisé chez un tiers des patients opérés d'un CCS (59,60). Or, en cas d'envahissement ganglionnaire, le pronostic est comparable à celui des patients métastatiques et ils sont désormais classés dans le même stade ENSAT modifié (58). Le curage permet donc de classer au mieux ces patients pour leur proposer un traitement complémentaire adapté, même si l'influence sur la survie globale n'est pas démontrée (61). L'analyse du registre allemand montre une réduction du risque de récurrence locorégionale et de décès relatif à la maladie si 5 ganglions sont curés (62). L'intérêt du curage ganglionnaire est à mettre en balance avec ses complications, notamment hémorragiques. La recommandation commune de l'ESES et de l'ENSAT est de réaliser systématiquement un curage ganglionnaire au minimum du hile rénal et de la graisse péri-surrénalienne, et de tous les ganglions suspects ou de taille augmentée. Le grade de cette recommandation et le niveau de preuve sont faibles (56).

L'extension de la résection chirurgicale aux organes de voisinage sera présentée dans l'introduction de notre étude.

### *Traitement adjuvant*

Le taux de récurrence, même après une chirurgie complète, est élevé et des traitements adjuvants peuvent être proposés en fonction du risque de récurrence défini par l'ENSAT qui fait intervenir 3 critères : les marges de résection, le stade ENSAT et le Ki67. Le groupe de patients à haut risque de récurrence est défini par une résection incomplète, un stade III ou un Ki67 > 10%. Les autres patients sont classés dans les groupes à risques modéré ou intermédiaire de récurrence (13).

Le mitotane ou O,p'DDD possède un effet inhibiteur de la stéroïdogénèse (6) et un effet cytotoxique sur les cellules corticosurréaliennes normales. Son administration est délicate car la fenêtre thérapeutique est très étroite et la toxicité importante. L'absorption du mitotane présente une grande variabilité interindividuelle et la mitotanémie efficace est comprise entre 14 et 20 mg/l. Les principaux effets secondaires sont digestifs, neurologiques et métaboliques et les interactions médicamenteuses sont nombreuses (4). De plus, une corticothérapie substitutive est nécessaire pour éviter une insuffisance surréalienne provoquée par l'action adrénolytique du mitotane. Il est utilisé depuis longtemps pour contrôler les hypersécrétions des CCS. Il est aussi utilisé en traitement adjuvant, permettant une augmentation de la survie dans la plupart des études (63,64). Le mitotane est recommandé aux patients à risque élevé de récurrence (65) et l'étude randomisée internationale ADUVIO est en cours pour évaluer son intérêt chez les patients à risque modéré ou intermédiaire de récurrence (<https://www.epiclin.it/adiuvo>).

Les données concernant la radiothérapie adjuvante étaient contradictoires (4), mais les progrès récents de cette technique semblent apporter un intérêt dans le contrôle local de la maladie, cependant sans amélioration de la survie globale (66–68). La

radiothérapie adjuvante est recommandée en cas de risque élevé de récurrence locorégionale, notamment en cas de résection incomplète (65).

#### b. Tumeurs métastatiques

En cas de maladie oligométastatique, seule la chirurgie permet un contrôle de la maladie à long terme (13), à condition que l'exérèse emporte plus de 80% de la masse tumorale pour espérer un effet sur la survie sans progression (69). Les lésions secondaires non accessibles à une résection chirurgicale sont prises en charge par un traitement local (radiothérapie, thermoablation ou chimio-embolisation).

En cas de maladie métastatique diffuse, un traitement systémique est à privilégier. Le mitotane a longtemps été le seul traitement des formes avancées de CCS avec une réponse dans 25% des cas (12). L'efficacité de son association avec une chimiothérapie combinant le cisplatine, l'étoposide et la doxorubicine a été démontrée dans une étude randomisée récente (FIRM-ACT). Cette association est désormais le traitement de première ligne (70). En seconde ligne, on peut proposer les associations gemcitabine - capecitabine et streptozotocine - mitotane.

Une chirurgie de cytoréduction est discutée en cas de bonne réponse après un traitement systémique ou lorsque l'hypersécrétion n'est pas contrôlée par le traitement médical (71).

#### c. Récidive

La récurrence peut être locorégionale ou générale. Deux paramètres sont à prendre en compte : le délai de la récurrence et son étendue. La chirurgie s'envisage si le délai entre la chirurgie initiale et la récurrence est supérieur à 1 an et si la résection pourrait

être complète car elle augmente la survie de ces patients par rapport à ceux qui ne sont pas opérés (72). En cas de récurrence précoce (moins de 6 mois), la tumeur semble agressive et un traitement systémique est à privilégier sauf si la chirurgie initiale a été incomplète et laisse envisager une reprise chirurgicale rapide. En cas de récurrence entre 6 et 12 mois, la décision doit prendre en compte d'autres facteurs pronostiques.

## 5. Évolution et pronostic

Le pronostic global est sombre et la survie à 5 ans estimée entre 37 et 47% (1). La survie des patients opérés à but curatif est de 50% à 5 ans (7,60) et environ trois quarts des patients opérés vont récidiver sur le plan locorégional ou général (73,74). Entre 21 et 46% des patients sont diagnostiqués à un stade métastatique (58). Leur survie à 5 ans est estimée à environ 10% et leur médiane de survie entre 10 et 20 mois (75).

Il est cependant difficile de classer ces tumeurs dont l'évolution est hétérogène. La classification ENSAT, proposée en 2008 (76) et modifiée en 2015 (58), permet de stratifier au mieux le pronostic des patients (annexe 3).

Les autres facteurs pronostiques sont l'âge, les signes cliniques (syndrome tumoral ou hypersécrétion hormonale), le statut de la résection chirurgicale et le grade tumoral (selon le score de Weiss ou un index de prolifération comme l'index mitotique ou le Ki67) (34,55,58).

L'évolution de l'imagerie médicale et des moyens thérapeutiques n'a pas permis de diagnostiquer les CCS à un stade plus précoce ni d'améliorer leur survie (73,77).

## **II. Introduction de notre étude**

La résection chirurgicale complète reste aujourd'hui le seul traitement curatif des CCS (43). L'impact négatif sur la récurrence et la survie d'une résection incomplète a été bien démontré dans plusieurs études (7,73,78) et il est donc recommandé en cas de suspicion d'envahissement d'un organe adjacent de réaliser une exérèse élargie en bloc (13). Lorsque l'atteinte est a priori limitée à la glande surrénale, l'exérèse élargie est controversée (79) car les études sont hétérogènes et les résultats sur la récurrence et la survie sont contradictoires (80,81). En effet, les complications médico-chirurgicales d'une exérèse systématiquement élargie peuvent limiter son éventuel bénéfice oncologique. Les complications postopératoires de la surrénalectomie seule sont de l'ordre de 15% et sont sévères dans seulement 2,5% des cas (82). La mortalité à 90 jours a été récemment estimée à 1,5% (Caiazzo et al, soumis). Par contre, la résection d'un organe adjacent entraîne des complications spécifiques. La pancréatectomie gauche expose à un risque de complications dans 30 à 50% des cas avec une mortalité de 5% (83). La néphrectomie entraîne systématiquement une diminution du débit de filtration glomérulaire pouvant conduire à une insuffisance rénale (84) qui peut compromettre l'accès à une chimiothérapie (85). La splénectomie peut entraîner des complications infectieuses potentiellement graves, des complications thromboemboliques et pourrait également être responsable d'un surrisque de cancer (86).

L'objectif de notre travail était d'étudier spécifiquement les patients présentant un CCS de stade II, c'est-à-dire une tumeur de plus de 5 centimètres sans envahissement des tissus ou organes adjacents, et de décrire leur survie à long terme en fonction de l'étendue de la résection chirurgicale.



# **MATÉRIELS ET MÉTHODE**

## **I. Population de l'étude**

Tous les patients consécutifs opérés d'un CCS dans le service de chirurgie générale et endocrinienne de l'hôpital Huriez du centre hospitalier universitaire (CHU) de Lille (Professeurs Lagache, Proye puis Pattou) jusqu'au 31 décembre 2018 ont été inclus rétrospectivement.

Le seul critère d'inclusion était le diagnostic de CCS confirmé à l'examen anatomopathologique avec un score de Weiss supérieur ou égal à 3 (26,27). Le seul critère de non-inclusion était un geste chirurgical limité à une exploration ou à une biopsie en raison du caractère non résécable de la tumeur.

L'ensemble de ces patients a bénéficié d'une analyse descriptive puis notre étude a porté sur les patients de stade ENSAT II, c'est-à-dire les patients dont la tumeur mesurait plus de 5 centimètres, sans envahissement des tissus ou organes péri-surrénaux ni envahissement ganglionnaire ou lésion secondaire (76). Deux groupes ont ensuite été constitués. Le groupe « surrénalectomie seule » incluait les patients ayant bénéficié d'une surrénalectomie sans résection d'autre organe et le groupe « surrénalectomie élargie » incluait les patients ayant bénéficié en plus de la résection d'au moins un organe solide adjacent à la surrénale. Le tissu adipeux péri-surrénal et les ganglions lymphatiques n'étaient pas considérés comme des organes adjacents.

## **II. Recueil des données**

Il existe une base de données interne au service qui consigne les données de chaque patient opéré à partir de leur dossier médical depuis 1965. Pour la compléter,

une requête auprès du Département d'Information Médicale (DIM) du CHU de Lille a été réalisée. Les critères de la recherche comprenaient un diagnostic CIM-10 compatible (C740 *Tumeur maligne du cortex de la surrénale* ou C749 *Tumeur maligne de la surrénale, sans précision*) associé à un acte CCAM compatible (KEFA001 *Surrénalectomie totale pour phéochromocytome, par abord direct*, KEFA002 *Surrénalectomie partielle ou totale, par abord direct*, KEFC001 *Surrénalectomie totale pour phéochromocytome, par coelioscopie ou par rétropéritonéoscopie*, KEFC002 *Surrénalectomie*) pour les patients d'au moins 16 ans.

Les dossiers médicaux des patients ainsi sélectionnés ont été analysés. Les dernières nouvelles, dont la date a été fixée au 31 mars 2019, ont été obtenues en contactant les patients ou leurs médecins. Ce travail a fait l'objet d'une déclaration auprès de la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés.

### **III. Définition des variables**

#### **1. Préopératoires**

Le sexe, l'âge le jour de l'intervention, le côté de la tumeur, les circonstances de découverte, les signes cliniques, le bilan biologique hormonal, les caractéristiques en imagerie et l'existence d'une forme génétique étaient recueillis.

#### **2. Chirurgie**

La voie d'abord chirurgicale, les organes réséqués, la raison de l'étendue de l'exérèse élargie, la rupture tumorale, la durée du séjour et les complications classées en fonction de leur gravité selon le score de Dindo-Clavien (87) étaient recueillis. Une complication de grade III, IV ou V était considérée comme grave.

### 3. Anatomicopathologie

Le poids et la taille de la tumeur, le statut ganglionnaire, la qualité de la résection chirurgicale (R2 pour une résection macroscopiquement incomplète, R1 pour une résection microscopiquement incomplète et R0 pour une résection complète) étaient recueillis. Le score de Weiss et le score de Weiss modifié étaient recueillis ou calculés à partir du compte-rendu anatomopathologique. L'ensemble de ces données permettait de renseigner les stades TNM et ENSAT modifié (58,76).

### 4. Suivi

L'administration d'un traitement adjuvant, la récurrence et son traitement, la date de décès et sa cause étaient recueillis.

## **IV. Objectifs et critères de jugement**

L'objectif principal de notre étude était de décrire la survie globale à long terme des patients opérés d'un CCS de stade II selon l'étendue de la résection chirurgicale. Le critère de jugement principal était la survie globale correspondant au délai entre l'intervention chirurgicale et le décès ou les dernières nouvelles.

Les objectifs secondaires étaient de décrire la survie sans récurrence et de déterminer les facteurs pronostiques de survies globale et sans récurrence chez ces mêmes patients. La survie sans récurrence correspondait au délai entre l'intervention et l'apparition d'une récurrence locorégionale ou générale objectivée ou les dernières nouvelles.

## V. Analyse statistique

Des statistiques descriptives ont été calculées pour les variables d'intérêt. Les variables continues étaient décrites par leur médiane et leurs valeurs extrêmes et les variables catégorielles étaient décrites par leur fréquence et leur pourcentage. Le test du Khi-2 ou le test exact de Fisher étaient utilisés pour comparer les variables catégorielles selon leur normalité. Le test de Wilcoxon-Mann-Whitney (test de la somme des rangs) était utilisé pour comparer les variables continues. Les tests étaient bilatéraux et une valeur du p inférieure ou égale à 0,05 était considérée comme statistiquement significative.

Les survies étaient estimées en utilisant la méthode de Kaplan-Meier. Un modèle de régression de Cox a permis d'identifier les variables comme facteurs pronostiques de survie. Une analyse univariée puis multivariée a été réalisée. Les variables dont le p était inférieur à 0,15 en analyse univariée ont été incluses dans le modèle multivarié. Lors de la construction du modèle, les variables redondantes (colinéaires) n'ont pas été sélectionnées. Le modèle final sélectionné était celui dont le critère d'information d'Akaike (AIC) de vraisemblance était le plus faible. Les rapports de risques instantanés (*Hazard Ratio, HR*) étaient présentés avec leurs intervalles de confiance à 95%.

L'analyse statistique a été réalisée à l'aide du logiciel SAS Studio University Edition version 3.8.

# RÉSULTATS

## I. Description de la population globale

### 1. Caractéristiques

Entre mai 1966 et décembre 2018, 135 patients ont bénéficié de l'exérèse d'un CCS dans le service de chirurgie générale et endocrinienne du CHU de Lille. Les caractéristiques des patients, regroupés par stade ENSAT, sont présentées dans le tableau 1.

L'âge médian au bloc opératoire était de 48,9 ans et on observait une prédominance féminine avec un sex-ratio de 1,9. La tumeur était localisée à gauche dans 55,6% des cas. On observait un seul contexte de NEM1 et un seul syndrome avéré de Li-Fraumeni. La tumeur était découverte de façon fortuite dans 40,0% des cas, devant des signes cliniques d'hypersécrétion hormonale dans 38,5% des cas et devant un syndrome tumoral dans 21,5% des cas. Il existait des signes cliniques d'hypersécrétion hormonale chez 49,6% des patients et 65,9% des patients présentaient une hypersécrétion hormonale clinique ou infraclinique. Les hormones les plus fréquemment sécrétées étaient les glucocorticoïdes (51,1%) et les androgènes (38,5%) et on notait de rares cas d'hypersécrétion d'œstrogènes et d'aldostérone (respectivement 3,7 et 4,4%).

La majorité des patients était opérée par laparotomie (78,5%) et parmi ceux-ci la thoracophrénolaparotomie et la laparotomie sous-costale étaient les voies d'abord privilégiées. Un organe de voisinage était réséqué chez 38,5% des patients, principalement le rein et la rate. Une rupture tumorale était constatée dans 14,1%

des cas. Les suites postopératoires étaient compliquées chez 50 patients (37,0 %) et 10 patients (7,4 %) ont présenté une complication sévère. La durée médiane du séjour hospitalier était de 8 jours (valeurs extrêmes 0-137) et la mortalité à 90 jours de 3,0%.

La taille médiane de la tumeur était de 10 centimètres (valeurs extrêmes 2-29) et le poids médian était de 250 grammes (valeurs extrêmes 13-5380). Des ganglions lymphatiques étaient présents sur la pièce opératoire de 28,9% des patients. La résection était R0 dans 85,9% des cas, R1 dans 5,2% des cas et R2 dans 8,9% des cas. Le score de Weiss médian était de 6.

La durée médiane de suivi était de 3,2 ans (valeurs extrêmes 0-45) et 58,5% des patients sont décédés.

**Tableau 1.** Caractéristiques des corticosurrénales selon les stades ENSAT

	Total n = 135	Stade I n = 9	Stade II n = 69	Stade III n = 23	Stade IV n = 34
<b>PREOPERATOIRE</b>					
<b>Femme</b>	89 (65,9)	7 (77,8)	47 (68,1)	13 (56,5)	22 (64,7)
<b>Âge (années)</b>	48,9 (13,7-84,8)	42,2 (20,3-53,3)	49,7 (13,7-84,8)	52,7 (26,7-81,3)	49,8 (15,7-86,1)
<b>Surrénale gauche</b>	75 (55,6)	3 (33,3)	42 (60,9)	9 (39,1)	21 (61,8)
<b>Forme</b>					
Sporadique	133 (98,5)	9 (100)	68 (98,6)	22 (95,7)	34 (100)
NEM1	1 (0,7)	0 (0)	0 (0)	1 (4,3)	0 (0)
Li-Fraumeni	1 (0,7)	0 (0)	1 (1,4)	0 (0)	0 (0)
<b>Circonstances de découverte</b>					
Incidentalome	54 (40,0)	1 (11,1)	33 (47,8)	10 (43,5)	10 (29,4)
Syndrome tumoral	29 (21,5)	2 (22,2)	11 (15,9)	6 (26,1)	10 (29,4)
Sécrétion hormonale	52 (38,5)	6 (66,7)	25 (36,2)	7 (30,4)	14 (41,2)
<b>Hypersécrétion hormonale clinique</b>	67 (49,6)	8 (88,9)	31 (44,9)	9 (39,1)	19 (55,9)
<b>Hypersécrétion hormonale biologique</b>	89 (65,9)	8 (88,9)	38 (55,1)	18 (78,3)	25 (73,5)
Monohormonale	46 (34,1)	7 (77,8)	21 (30,4)	8 (34,8)	10 (29,4)
Bihormonale	43 (31,9)	1 (11,1)	17 (24,6)	10 (43,5)	15 (44,1)
<b>Hormone sécrétée</b>					
Glucocorticoïdes	69 (51,1)	7 (77,8)	24 (34,8)	16 (69,6)	22 (64,7)
Androgènes	52 (38,5)	1 (11,1)	25 (36,2)	9 (39,1)	17 (50,0)
Aldostérone	6 (4,4)	1 (11,1)	4 (5,8)	1 (4,3)	0 (0)
Œstrogènes	5 (3,7)	0 (0)	2 (2,9)	2 (8,7)	1 (2,9)
<b>CHIRURGIE</b>					
<b>Voie d'abord chirurgicale</b>					
Laparotomie*	106 (78,5)	1 (11,1)	54 (78,3)	21 (91,3)	30 (88,2)
<i>Médiane</i>	5 (3,7)	0 (0)	1 (1,4)	1 (4,3)	3 (8,8)
<i>Thoraco-phrén</i>	48 (35,6)	0 (0)	23 (33,3)	9 (39,1)	16 (44,1)
<i>Sous-costale</i>	42 (31,1)	0 (0)	23 (33,3)	8 (34,8)	11 (32,4)
<i>Lombotomie</i>	11 (8,14)	1 (11,1)	7 (10,1)	3 (13,0)	0 (0)
Cœlioscopie**	29 (21,5)	8 (88,9)	15 (21,7)	2 (8,7)	4 (11,8)
<b>Organe adjacent réséqué</b>	52 (38,5)	0 (0)	16 (23,2)	12 (52,2)	24 (70,6)
Rein	30 (22,2)	0 (0)	10 (14,5)	5 (21,7)	15 (44,1)
Rate	19 (14,1)	0 (0)	9 (13,0)	3 (13,0)	7 (20,6)
Foie	9 (6,7)	0 (0)	0 (0)	1 (4,3)	8 (23,5)
Thrombus	7 (5,2)	0 (0)	1 (1,4)	2 (8,7)	4 (11,8)
VCI	3 (2,2)	0 (0)	0 (0)	3 (13,0)	0 (0)
Diaphragme	3 (2,2)	0 (0)	1 (1,4)	1 (4,3)	1 (2,9)
Pancréas	2 (1,5)	0 (0)	1 (1,4)	0 (0)	1 (2,9)
Poumon	2 (1,5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (5,9)
Vésicule biliaire isolée	1 (0,7)	0 (0)	1 (1,4)	0 (0)	0 (0)
<b>Rupture tumorale</b>	19 (14,1)	0 (0)	9 (13,0)	6 (26,1)	4 (11,8)
<b>Complication post-opératoire</b>	50 (37,0)	0 (0)	25 (36,2)	9 (39,1)	16 (47,1)
Dindo-Clavien grades I-II	40 (29,6)	0 (0)	23 (33,3)	6 (26,1)	11 (32,4)
Dindo-Clavien grades III-IV-V	10 (7,4)	0 (0)	2 (2,9)	3 (13,0)	5 (14,7)
<b>Durée de séjour (jours)</b>	8 (0-137)	5 (3-8)	7 (3-137)	8 (3-23)	9 (0-97)
<b>Mortalité à 90 jours</b>	4 (3,0)	0 (0)	0 (0)	2 (8,7)	2 (5,9)

(suite tableau 1)

### ANATOMOPATHOLOGIE

<b>Taille</b> (centimètres)	10 (2-29)	3,3 (2-4,3)	9 (5-23)	10 (5-23)	12 (6-29)
<b>Poids</b> (grammes)	250 (13-5380)	24 (13-54)	206 (31-2800)	430 (45-5380)	565 (44-4700)
<b>Présence de ganglions sur la pièce</b>	39 (28,9)	0 (0)	17 (24,6)	6 (26,1)	16 (47,1)
<b>Nombre de ganglion(s) sur la pièce</b>	0 (0-21)	0 (0-0)	0 (0-21)	0 (0-5)	0 (0-11)
<b>Marges de résection</b>					
R0	116 (85,9)	9 (100)	67 (97,1)	18 (78,3)	22*** (64,7)
R1	7 (5,2)	0 (0)	2 (2,9)	1 (4,3)	4 (11,8)
R2	12 (8,9)	0 (0)	0 (0)	4 (17,4)	8 (23,5)
<b>Score de Weiss</b>	6 (3-9)	3 (3-5)	5 (3-8)	7 (4-9)	7 (4-9)
<b>Stade TNM</b>					
T1	9 (6,7)	9 (100)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
T2	76 (56,3)	0 (0)	69 (100)	0 (0)	7 (20,6)
T3	36 (26,7)	0 (0)	0 (0)	23 (100)	13 (38,2)
T4	14 (10,4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	14 (41,2)
N0	123 (91,1)	9 (100)	69 (100)	23 (100)	22 (64,7)
N1	12 (8,9)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	12 (35,3)
M0	110 (81,5)	9 (100)	69 (100)	23 (100)	9 (26,5)
M1	25 (18,5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	25 (73,5)

### SUIVI

<b>Durée du suivi</b> (années)	3,2 (0-45)	10,3 (0,7-19,4)	5,1 (0,4-45)	1 (0-16,2)	1,3 (0-19,9)
<b>Décès</b>	79 (58,5)	2 (22,2)	31 (44,9)	19 (82,6)	27 (79,4)

\* dont 9 conversions de coelioscopie (7 dans le groupe stade II, 2 dans le groupe stade III)

\*\* dont 2 voies robotisées (1 stade II 1 stade III)

\*\*\* R0 locorégionale mais métastase à distance non réséquée

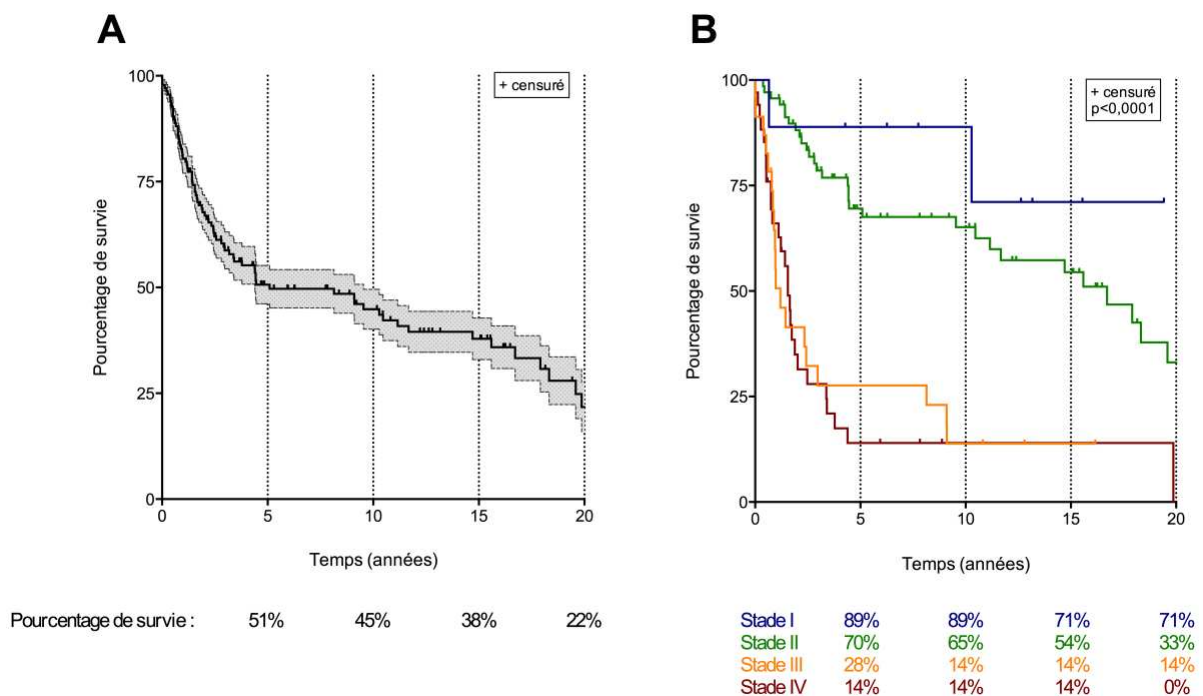
Données exprimées en fréquence (%) ou médiane (valeurs extrêmes)



## 2. Survie

La médiane de survie globale était de 5,1 ans (IC95% 3,0-11,7) tous stades confondus. Elle n'était pas applicable pour les stades I (moins de 50% des patients étaient décédés à l'issue du suivi). Elle était de 16,7 ans (IC95% 10,5-24,4) pour les stades II, de 1,2 an (IC95% 0,8-3,0) pour les stades III et de 1,6 an (IC95% 0,8-2,0) pour les stades IV. La survie globale était statistiquement différente selon les 4 stades ( $p < 0,0001$ ).

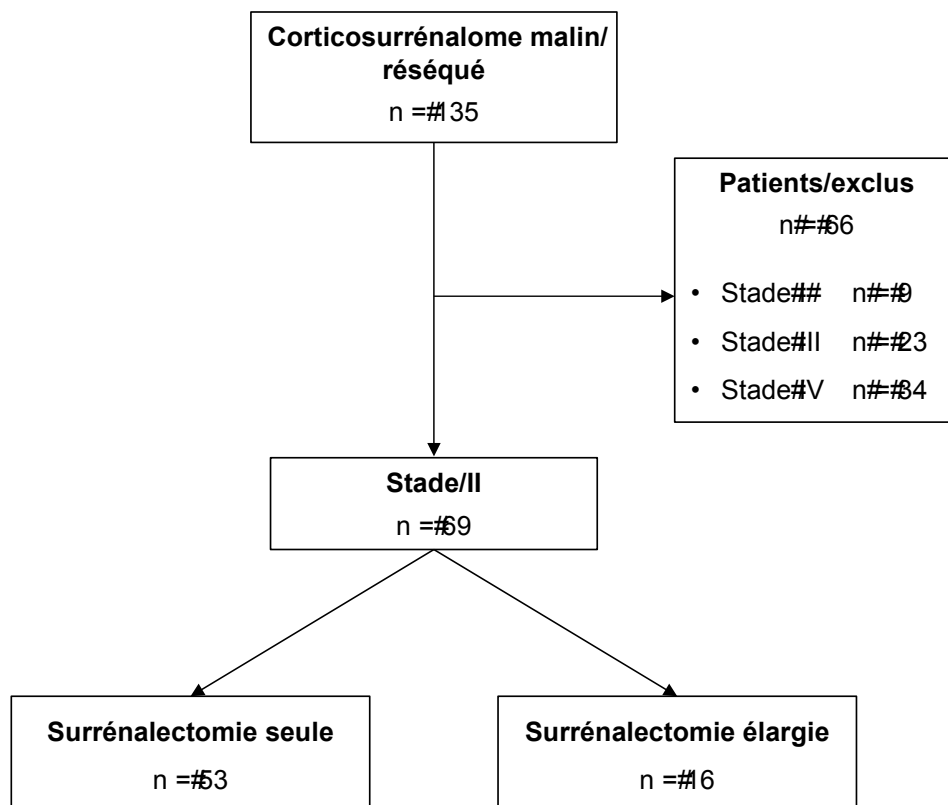
La survie globale à 5 ans (estimée selon Kaplan Meier) était de 51% (IC95% 42-59) tous stades confondus. Elle était de 45% (IC95% 36-53) à 10 ans, 38% (IC95% 28-47) à 15 ans, et 22% (IC95% 12-34) à 20 ans (figure 1).



**Figure 1.** Courbes de Kaplan-Meier de survie globale pour tous les patients (A) et selon le stade ENSAT (B).

## II. Population de notre étude

Après exclusion des patients de stades I, III et IV, 69 patients de stade II ont été inclus dans notre étude. Une surrénalectomie seule a été réalisée chez 53 patients (76,8%) et 16 patients (23,2%) ont bénéficié d'une surrénalectomie élargie à au moins un organe adjacent (figure 2).



**Figure 2.** Diagramme de flux des patients de l'étude.

### 1. Comparaison des groupes

#### a. Caractéristiques préopératoires

L'âge médian au bloc opératoire était de 49,7 ans. Il existait une prédominance féminine (68,1%) et une prédominance du côté gauche (60,9%) (tableau 2). On notait un cas de syndrome de Li-Fraumeni dans le groupe « surrénalectomie seule ».

Le CCS était préférentiellement découvert devant un incidentalome (47,8%) ou des signes cliniques d'hypersécrétion hormonale (36,2%). Les patients présentaient une hypersécrétion hormonale dans 55,1% des cas, cette sécrétion étant monohormonale dans 30,4% des cas et bihormonale dans 24,6%. Les hormones sécrétées étaient majoritairement des androgènes (36,2%) et des glucocorticoïdes (34,8%). Il n'y avait pas de différence statistiquement significative entre les 2 groupes concernant ces caractéristiques préopératoires. Chez 4 patients du groupe « surrénalectomie élargie », l'imagerie préopératoire faisait suspecter l'envahissement d'un organe adjacent.

**Tableau 2.** Caractéristiques préopératoires des corticosurrénales de stade II

	Total stade II n = 69	Surrénalectomie seule n = 53	Surrénalectomie élargie n = 16	p
<b>Femme</b>	47 (68,1)	37 (69,8)	10 (62,5)	0,7603
<b>Âge (années)</b>	49,7 (13,7-84,8)	45,3 (13,7-84,8)	53,8 (24,1-73,1)	0,1723
<b>Surrénale gauche</b>	42 (60,9)	30 (56,6)	12 (75,0)	0,2478
<b>Forme</b>				1,0000
Sporadique	68 (98,5)	52 (98,1)	16 (100)	1,0000
NEM1	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1,0000
Li-Fraumeni	1 (1,5)	1 (1,9)	0 (0)	1,0000
<b>Circonstances de découverte</b>				0,4433
Incidentalome	33 (47,8)	27 (50,9)	6 (37,5)	0,4019
Syndrome tumoral	11 (15,9)	7 (13,2)	4 (25,0)	0,2652
Sécrétion hormonale	25 (36,2)	19 (35,9)	6 (37,5)	1,0000
<b>Hypersécrétion hormonale clinique</b>	31 (44,9)	23 (43,4)	8 (50,0)	0,7760
<b>Hypersécrétion hormonale biologique</b>	38 (55,1)	26 (49,1)	12 (75,0)	0,0885
Monohormonale	21 (30,4)	16 (30,2)	5 (31,3)	0,3073
Bihormonale	17 (24,6)	10 (18,9)	7 (43,8)	0,3073
<b>Hormone sécrétée</b>				
Glucocorticoïdes	24 (34,8)	16 (30,2)	8 (50,0)	0,2300
Androgènes	25 (36,2)	17 (32,1)	8 (50,0)	0,2398
Aldostérone	4 (5,8)	2 (3,8)	2 (12,5)	0,2277
Œstrogènes	2 (2,9)	1 (1,9)	1 (6,3)	0,4126
<b>Suspicion d'invasion d'organe adjacent</b>	4 (6,1)	0 (0)	4 (30,8)	0,0010

Données exprimées en fréquence (%) ou médiane (valeurs extrêmes)

## b. Caractéristiques chirurgicales

La majorité des patients étaient opérés par laparotomie (78,3%) et il existait une différence statistiquement significative entre les 2 groupes puisque tous les patients du groupe « surrénalectomie élargie » ont été opérés par laparotomie alors que 28,3% des patients du groupe « surrénalectomie seule » ont été opérés par cœlioscopie (p=0,0150) (tableau 3). Les organes adjacents réséqués dans le groupe « surrénalectomie élargie » étaient principalement le rein (62,5%) et la rate (56,3%). Dans 62,5% des cas, la résection élargie était réalisée pour une question d'exposition, dans 31,3% pour une suspicion d'invasion d'organe adjacent et dans 6,3% en raison d'une complication (plaie splénique). Une rupture tumorale était constatée dans 13,0% des cas, et était plus fréquente dans le groupe « surrénalectomie élargie » (p=0,0262).

**Tableau 3.** Caractéristiques chirurgicales des corticosurrénalomes de stade II

	Total stade II n = 69	Surrénalectomie seule n = 53	Surrénalectomie élargie n = 16	p
<b>Voie d'abord chirurgicale</b>				0,0150
Laparotomie *	54 (78,3)	38 (71,7)	16 (100)	
<i>Médiane</i>	1 (1,4)	0 (0)	1 (6,3)	
<i>Thoraco-phréno</i>	23 (33,3)	16 (30,2)	7 (43,8)	
<i>Sous-costale</i>	23 (33,3)	17 (32,1)	6 (37,5)	
<i>Lombotomie</i>	7 (10,1)	5 (9,4)	2 (12,5)	
Cœlioscopie**	15 (21,7)	15 (28,3)	0 (0)	
<b>Organe adjacent réséqué</b>	16 (23)	0 (0)	16 (100)	< 0,0001
Rein	10 (14,5)	0 (0)	10 (62,5)	
Rate	9 (13,0)	0 (0)	9 (56,3)	
Pancréas	1 (1,4)	0 (0)	1 (6,3)	
Thrombus	1 (1,4)	0 (0)	1 (6,3)	
Vésicule biliaire isolée	1 (1,4)	0 (0)	1 (6,3)	
Diaphragme	1 (1,4)	0 (0)	1 (6,3)	
<b>Raison de la résection élargie</b>				
Exposition	10 (14,5)	NA	10 (62,5)	
Suspicion d'invasion d'organe	5 (7,2)	NA	5 (31,3)	
Complication	1 (1,4)	NA	1 (6,3)	
<b>Rupture tumorale</b>	9 (13,0)	4 (7,6)	5 (31,3)	0,0262
<b>Complication post-opératoire</b>	25 (36,2)	15 (28,3)	10 (62,5)	0,0182
Dindo-Clavien grades I-II	23 (33,3)	15 (28,3)	8 (50,0)	0,2047
Dindo-Clavien grades III-IV-V	2 (2,9)	0 (0)	2 (12,5)	0,1500
<b>Durée de séjour (jours)</b>	7 (3-137)	7 (3-26)	10 (7-137)	0,0003
<b>Mortalité à 90 jours</b>	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1,0000

\* dont 7 conversions de cœlioscopie (toutes dans le groupe surrénalectomie seule)

\*\* dont 1 robot (groupe surrénalectomie seule)

NA : non applicable

Données exprimées en fréquence (%) ou médiane (valeurs extrêmes)

Le séjour médian était plus long dans le groupe « surrénalectomie élargie » ( $p=0,0003$ ). 36,2% des patients ont eu une complication postopératoire et 2,9% une complication sévère. Les complications étaient plus fréquentes dans le groupe « surrénalectomie élargie » ( $p=0,0182$ ), mais on n’observait pas de différence entre les 2 groupes concernant les complications sévères ( $p=0,1500$ ). La mortalité à 90 jours était nulle dans les 2 groupes.

### c. Caractéristiques anatomopathologiques

La taille médiane de la tumeur était de 9 centimètres (valeurs extrêmes 5-23) et le poids médian de 206 grammes (valeurs extrêmes 31-2800), tous les deux étant statistiquement plus élevés dans le groupe « surrénalectomie élargie » ( $p<0,0001$ ) (tableau 4). La taille à l’examen anatomopathologique était semblable à la taille sur l’imagerie préopératoire (médiane 11 cm, valeurs extrêmes 8-17) et corrélée à celle-ci ( $r=0,88$  ;  $p=0,0002$ ). Des ganglions lymphatiques étaient identifiés sur la pièce opératoire dans 24,7% des cas et le nombre de ganglions variait de 0 à 21, sans différence entre les 2 groupes ( $p=0,1965$  et  $0,1228$ ).

	Total stade II n = 69	Surrénalectomie seule n = 53	Surrénalectomie élargie n = 16	p
Taille (centimètres)	9 (5-23)	8 (5-22)	13,5 (9-23)	< 0,0001
Poids (grammes)	206 (31-2800)	147 (31-2200)	574 (48-2800)	< 0,0001
Présence de ganglions sur la pièce	17 (24,7)	11 (20,8)	6 (37,5)	0,1965
Nombre de ganglion(s) sur la pièce	0 (0-21)	0 (0-4)	0 (0-21)	0,1228
Marges de résection				1,0000
R0	67 (97,1)	51 (96,2)	16 (100)	1,0000
R1	2 (2,9)	2 (3,8)	0 (0)	1,0000
R2	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1,0000
Score de Weiss	5 (3-8)	4 (3-8)	7 (3-8)	0,0012
Score de Weiss modifié	5 (1-7)	4 (1-7)	6 (3-7)	0,0016

Données exprimées en fréquence (%) ou médiane (valeurs extrêmes)

Il y avait 2 résections R1 (2,9%), toutes dans le groupe « surrénalectomie élargie » (p=1), et aucune résection R2. Les scores de Weiss et Weiss modifié étaient plus élevés dans le groupe « surrénalectomie élargie » (p=0,0012 et 0,0016).

#### d. Suivi

La durée médiane de suivi était de 5,1 années (valeurs extrêmes 0,4-45,0), elle était significativement plus longue dans le groupe « surrénalectomie seule » (8,4 ans) que dans le groupe « surrénalectomie élargie » (2,8 ans) (p=0,0123). Un traitement adjuvant par mitotane a été administré à 45 patients (65,2%), sans différence entre les 2 groupes (p=0,3898).

**Tableau 5.** Suivi des corticosurrénalomes de stade II

	Total stade II n = 69	Surrénalectomie seule n = 53	Surrénalectomie élargie n = 16	p
<b>Durée du suivi</b> (années)	5,1 (0,4-45,0)	8,4 (0,8-45,0)	2,8 (0,4-18,3)	0,0123
<b>Traitement adjuvant</b>				
Mitotane	45 (65,2)	33 (62,3)	12 (75)	0,3898
<b>Traitement de la récurrence</b>				
Chimiothérapie systémique	14 (20,3)	8 (15,1)	6 (37,5)	0,0750
Traitement localisé métastase	10 (14,5)	6 (11,3)	4 (25)	0,2248
Reprise chirurgicale locorégionale	4 (5,8)	2 (3,8)	2 (12,5)	0,2277
Radiothérapie	5 (7,2)	5 (9,4)	0 (0)	0,5831
Radiothérapie	5 (7,2)	4 (7,6)	1 (6,3)	1,0000
<b>Récurrence</b>	19 (27,5)	11 (20,8)	8 (50)	0,0295
<b>Siège de la récurrence initiale</b>				
Locoregionale	11 (15,9)	8 (15,1)	3 (18,8)	0,7084
Générale	13 (18,8)	7 (13,2)	8 (50)	0,0615
Poumons	11 (15,9)	6 (11,3)	5 (31,3)	0,1114
Foie	8 (11,6)	4 (7,6)	4 (25)	0,0774
Os	3 (4,4)	0 (0)	3 (18,8)	0,0107
ADP	3 (4,4)	3 (5,7)	0 (0)	1,0000
Péritoine	2 (2,9)	1 (1,9)	1 (6,3)	0,4126
Cerveau	2 (2,9)	1 (1,9)	1 (6,3)	0,4126
Thyroïde	1 (1,4)	1 (1,9)	0 (0)	1,0000
Biologique (siège inconnu)	1 (1,4)	1 (1,9)	0 (0)	1,0000
<b>Décès</b>	31 (44,9)	18 (34)	13 (81,3)	0,0013

Données exprimées en fréquence (%) ou médiane (valeurs extrêmes)

Une récurrence a été documentée chez 19 patients (27,5%), 11 dans le groupe « surrénalectomie seule » (20,8%) et 8 dans le groupe « surrénalectomie élargie » (50%). La récurrence était plus fréquente dans le groupe « surrénalectomie élargie » ( $p=0,0295$ ). La récurrence initiale était locorégionale chez 11 patients (15,9%) et générale chez 13 patients (18,8%), les deux pouvant être associées.

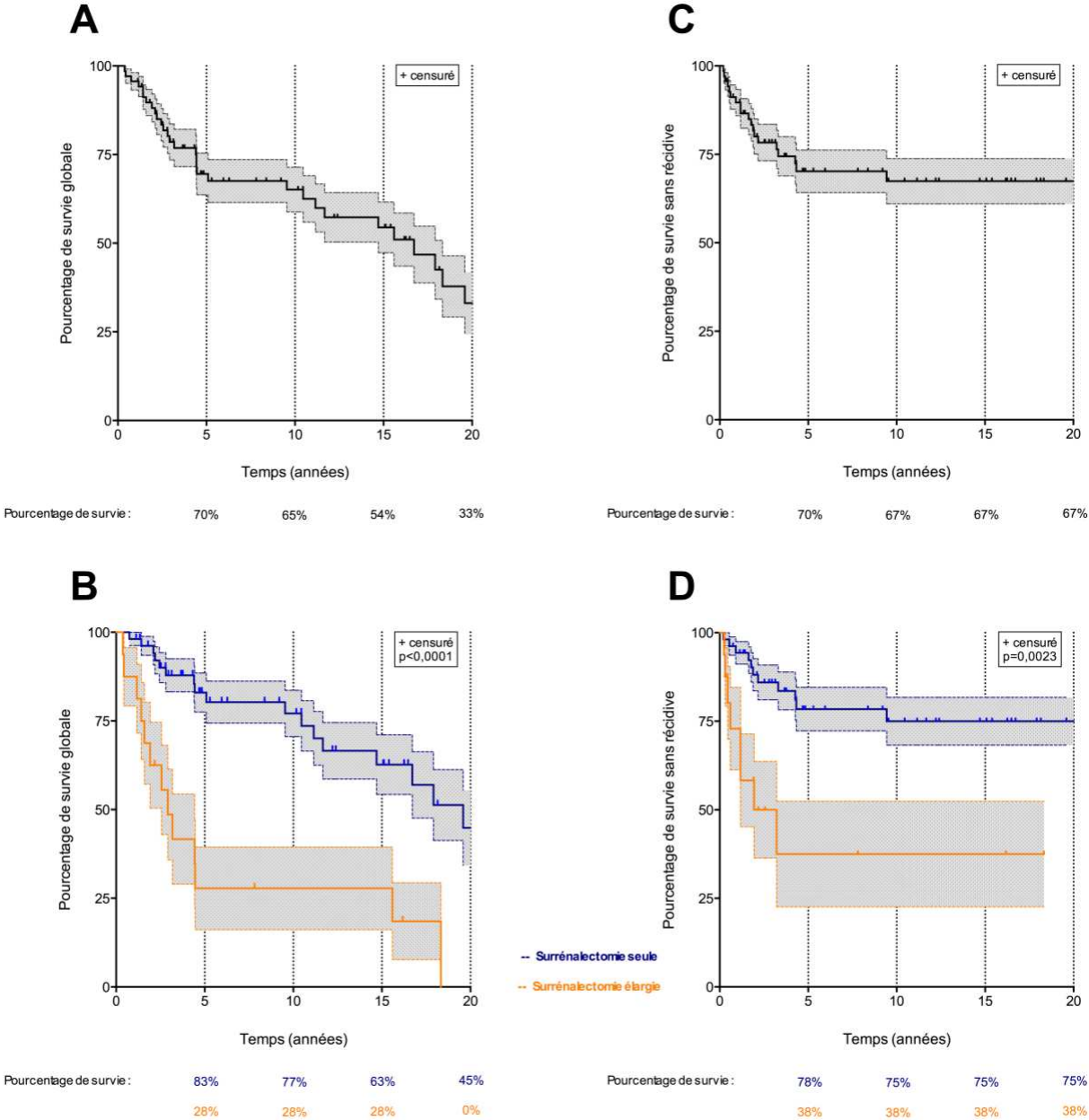
31 patients (44,9%) sont décédés, 18 dans le groupe « surrénalectomie seule » (34%) et 13 dans le groupe « surrénalectomie élargie » (81,3%). Le décès était plus fréquent dans le groupe « surrénalectomie élargie » que dans le groupe « surrénalectomie seule » ( $p= 0,0013$ ).

## 2. Survies

La survie globale médiane de tous les patients de stade II était de 16,7 années (IC95% 10,5-24,4). Celle des patients du groupe « surrénalectomie élargie » était de 2,9 ans (IC95% 1,4-15,6) et celle des patients du groupe « surrénalectomie seule » de 19,6 ans (IC95% 11,7-NA). La survie globale était statistiquement plus faible dans le groupe « surrénalectomie élargie » ( $p<0,0001$ ). Pour l'ensemble des patients de stade II, la survie globale estimée selon Kaplan-Meier était de 70% à 5 ans, 65% à 10 ans, 54% à 15 ans et 33% à 20 ans (figure 3A). Pour le groupe « surrénalectomie seule », elle était de 83% à 5 ans, 77% à 10 ans, 63% à 15 ans et 45% à 20 ans. Pour le groupe « surrénalectomie élargie », elle était de 23% à 5 ans, 10 ans et 15 ans et 0% à 20 ans (figure 3B).

La survie sans récurrence médiane de tous les patients de stade II n'était pas calculable car moins de la moitié des patients avait présenté une récurrence à l'issue du recueil. Il en était de même pour les patients du groupe « surrénalectomie seule ». La survie sans récurrence médiane des patients du groupe « surrénalectomie élargie » était de 2,6 ans (IC95% 0,6-NA). La survie sans récurrence était statistiquement plus faible dans

le groupe « surrénalectomie élargie » ( $p=0,001$ ). Pour l'ensemble des patients de stade II, la survie sans récurrence estimée selon Kaplan-Meier était de 70% à 5 ans et 67% à 10 ans, 15 ans et 20 ans (figure 3C). Pour le groupe « surrénalectomie seule », elle était de 78% à 5 ans et de 75% à 10 ans, 15 ans et 20 ans. Pour le groupe « surrénalectomie élargie », elle était de 38% à 5 ans, 10, 15 ans et 20 ans (figure 3D).



**Figure 3.** Courbes de Kaplan-Meier de survie globale de tous les patients de stade II (A) et des 2 groupes (B) et de survies sans récurrence de tous les patients de stade II (C) et des 2 groupes (D).



### 3. Facteurs pronostiques de survie

#### a. Survie globale

Les facteurs pronostiques de survie globale en analyses univariée et multivariée selon un modèle de Cox sont présentés dans le tableau 6.

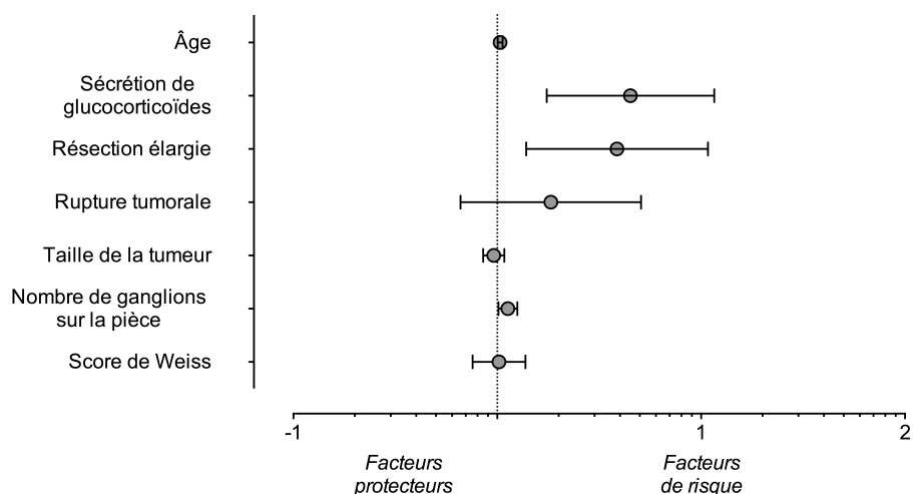
En analyse multivariée, l'âge, la sécrétion de glucocorticoïdes, la résection chirurgicale élargie et le nombre de ganglions sur la pièce opératoires étaient significativement associés à une diminution de la survie globale (tableau 6 et figure 4).

**Tableau 6.** Analyses univariée et multivariée des facteurs pronostiques de survie globale

	Analyse univariée			Analyse multivariée		
	p	HR	IC 95%	p	HR	IC 95%
<b>PREOPERATOIRE</b>						
Sexe masculin	0,6110	1,230	(0,554-2,733)			
Âge	0,0449	1,021	(1,000-1,043)	0,0177	1,034	(1,006-1,063)
Coté droit	0,7650	1,115	(0,546-2,279)			
Découverte : incidentalome	0,5309	0,795	(0,387-1,630)			
Découverte : syndrome tumoral	0,7663	1,157	(0,441-3,035)			
Découverte : hypersécrétion	0,6659	1,172	(0,570-2,409)			
Hypersécrétion hormonale clinique	0,4051	1,351	(0,665-2,744)			
Hypersécrétion hormonale biologique	0,2631	1,514	(0,732-3,129)			
Sécrétion de glucocorticoïdes	0,0107	2,585	(1,247-5,359)	0,0018	4,504	(1,750-11,591)
Sécrétion d'androgènes	0,6299	0,833	(0,396-1,752)			
Sécrétion d'œstrogènes	0,0171	6,046	(1,377-26,552)	-	-	-
Sécrétion d'aldostérone	0,9361	0,921	(0,124-6,869)			
<b>CHIRURGIE</b>						
Laparotomie	0,2937	1,907	(0,571-6,367)			
Résection élargie	<0,0001	4,415	(2,106-9,254)	0,0098	3,869	(1,386-10,798)
Rupture tumorale	0,0073	3,121	(1,358-7,173)	0,2454	1,831	(0,660-5,078)
Complication post-opératoire	0,3150	1,443	(0,706-2,948)			
<b>ANATOMOPATHOLOGIE</b>						
Taille de la tumeur	0,1173	1,055	(0,987-1,129)	0,5233	0,962	(0,853-1,084)
Nombre de ganglions sur la pièce	0,0221	1,097	(1,013-1,188)	0,0272	1,128	(1,014-1,255)
Résection R1	0,4119	1,831	(0,432-7,760)			
Score de Weiss	0,1093	1,199	(0,960-1,497)	0,8970	1,020	(0,757-1,374)
Score de Weiss modifié	0,0733	1,214	(0,982-1,501)	-	-	-
<b>SUIVI</b>						
Mitotane adjuvant	0,5819	0,817	(0,397-1,679)			

HR : Hazard Ratio

IC 95% : Intervalle de confiance à 95%



**Figure 4.** Facteurs pronostiques indépendants de survie globale (Hazard Ratio et Intervalle de Confiance à 95%, échelle logarithmique)

#### b. Survie sans récurrence

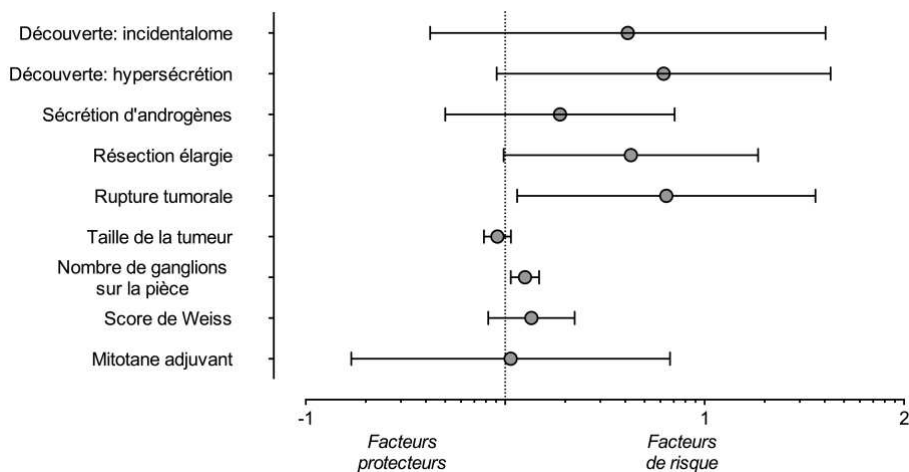
Les facteurs pronostiques de survie sans récurrence en analyses univariées et multivariées selon un modèle de Cox sont présentés dans le tableau 7.

En analyse multivariée, la rupture tumorale et le nombre de ganglions sur la pièce opératoires étaient significativement associés à une diminution de la survie sans récurrence (tableau 7 et figure 5).

**Tableau 7.** Analyses univariée et multivariée des facteurs pronostiques de survie sans récurrence

	Analyse univariée			Analyse multivariée		
	p	HR	IC 95%	p	HR	IC 95%
<b>PRÉ-OPÉRATOIRE</b>						
Sexe masculin	0,5885	1,295	(0,508-3,300)			
Âge	0,9915	1	(0,975-1,025)			
Coté droit	0,6915	0,828	(0,325-2,108)			
Découverte : incidentalome	0,1126	0,457	(0,173-1,202)	0,2243	4,118	(0,420-40,380)
Découverte : syndrome tumoral	0,8991	1,083	(0,315-3,722)			
Découverte : hypersécrétion	0,1149	2,064	(0,838-5,082)	0,0630	6,227	(0,906-42,814)
Hypersécrétion hormonale clinique	0,1855	1,851	(0,744-4,604)			
Hypersécrétion hormonale biologique	0,3636	1,541	(0,606-3,916)			
Sécrétion de glucocorticoïdes	0,2141	1,784	(0,716-4,446)			
Sécrétion d'androgènes	0,1431	1,960	(0,796-4,826)	0,3497	1,881	(0,500-7,072)
Sécrétion d'oestrogènes	0,0382	4,776	(1,089-20,957)	-	-	-
Sécrétion d'aldostérone	0,9934	0	0			
<b>CHIRURGIE</b>						
Laparotomie	0,4829	0,642	(0,187-2,211)			
Résection élargie	0,0023	4,235	(1,674-10,712)	0,0528	4,268	(0,983-18,536)
Rupture tumorale	0,0693	2,795	(0,922-8,468)	0,0344	6,420	(1,147-35,949)
Complication post-opératoire	0,3772	1,508	(0,606-3,754)			
<b>ANATOMOPATHOLOGIE</b>						
Taille de la tumeur	0,1440	1,065	(0,979-1,158)	0,2579	0,914	(0,782-1,068)
Nombre de ganglions sur la pièce	0,0002	1,201	(1,090-1,324)	0,0063	1,256	(1,067-1,479)
Résection R1	0,6404	1,617	(0,216-12,124)			
Score de Weiss	0,0012	1,695	(1,231-2,334)	0,2348	1,353	(0,822-2,229)
Score de Weiss modifié	0,0093	1,488	(1,103-2,008)	-	-	-
<b>SUIVI</b>						
Mitotane adjuvant	0,0549	3,350	(0,975-11,512)	0,9573	1,064	(0,169-6,701)

HR : Hazard Ratio  
IC 95% : Intervalle de confiance à 95%



**Figure 5.** Facteurs pronostiques indépendants de survie sans récurrence (Hazard Ratio et Intervalle de Confiance à 95%, échelle logarithmique)

#### 4. Description des patients décédés

Parmi les 31 patients de stade II décédés, 11 patients (35,5%) sont morts de leur CCS, 9 patients (29,0%) d'une autre cause et 11 patients (35,5%) d'une cause inconnue (tableau 8).

Parmi les patients décédés d'une autre cause, 2 patients (22,2%) sont décédés d'une hémorragie postopératoire après chirurgie du CCS, 5 patients (55,6%) d'un autre cancer et 2 patients (22,2%) d'un choc septique après neurochirurgie.

Une récurrence du CCS avait été documentée chez 3 patients (27,3%) dont la cause de la mort était inconnue.

**Tableau 8.** Description des patients décédés

Patient	Sexe	Âge	Date de la chirurgie	Surrénalectomie	Récidive	Survie (années)	Décès spécifique au CCS	Cause du décès
Patient 1	M	24	1966	Élargie	Non	2,6	-	Inconnu
Patient 2	F	46	1968	Seule	Non	0,8	-	Inconnu
Patient 3	F	30	1975	Seule	Oui	2,2	Oui	AVC par poussée hypertensive sur récidive de Cushing
Patient 4	F	42	1980	Élargie	Oui	3,2	-	Inconnu
Patient 5	F	22	1982	Seule	Non	11,7	Non	Leucémie myéloïde chronique
Patient 6	F	20	1984	Seule	Oui	4,4	Non	Hémorragie à la chirurgie de récidive locorégionale
Patient 7	F	43	1985	Seule	Non	24,4	Non	Cancer du poumon métastatique
Patient 8	F	66	1987	Élargie	Non	18,3	-	Inconnu
Patient 9	F	38	1992	Seule	Oui	1,4	Oui	Stade terminal du CCS
Patient 10	F	72	1992	Seule	Non	2,1	-	Inconnu
Patient 11	M	63	1995	Seule	Oui	10,5	Oui	Stade terminal du CCS (carcinose péritonéale)
Patient 12	M	64	1996	Élargie	Oui	1,2	-	Inconnu
Patient 13	F	33	1996	Élargie	Oui	4,5	Non	Choc septique après neurochirurgie
Patient 14	F	55	1997	Seule	Non	16,7	Non	Cancer du sein métastatique
Patient 15	F	55	1998	Seule	Non	19,6	Non	Cholangiocarcinome
Patient 16	F	65	1998	Élargie	Non	0,4	-	Inconnu
Patient 17	M	54	1999	Élargie	Oui	15,6	Oui	Choc septique sur métastases hépatiques
Patient 18	F	53	2000	Seule	Non	17,9	Non	Détresse respiratoire sur néoplasie ORL
Patient 19	F	67	2001	Seule	Non	9,5	-	Inconnu
Patient 20	F	66	2002	Élargie	Non	1,9	Non	Choc septique après chirurgie d'un neuroinome de l'acoustique
Patient 21	M	34	2003	Élargie	Oui	2,9	Oui	Stade terminal du CCS (déshydratation et saignement digestif)
Patient 22	M	45	2003	Seule	Non	14,7	-	Inconnu
Patient 23	F	55	2003	Seule	Non	11,2	-	Inconnu
Patient 24	F	54	2004	Élargie	Oui	1,6	Oui	Stade terminal du CCS
Patient 25	M	62	2006	Seule	Oui	4,4	-	Inconnu
Patient 26	F	56	2006	Seule	Oui	2,8	Oui	Stade terminal du CCS (embolie pulmonaire)
Patient 27	F	68	2008	Seule	Oui	5,1	Oui	Stade terminal du CCS (dyspnée et troubles de conscience sur métastases)
Patient 28	F	51	2009	Élargie	Oui	4,4	Oui	Stade terminal du CCS (sepsis et embolie pulmonaire)
Patient 29	F	44	2010	Élargie	Oui	1,4	Oui	Stade terminal du CCS
Patient 30	M	50	2012	Élargie	Non	0,4	Non	Hémothorax post-opératoire
Patient 31	M	41	2013	Seule	Oui	2,4	Oui	Stade terminal du CCS (encéphalopathie hépatique)

## **DISCUSSION**

### **I. Comparaison aux données de la littérature**

Notre série rétrospective monocentrique de 135 patients ayant bénéficié de l'exérèse chirurgicale d'un CCS entre 1966 et 2018 est l'une des plus importantes sur le plan national avec celle de l'hôpital Cochin à Paris (88).

Concernant notre population globale, les caractéristiques démographiques, préopératoires et anatomopathologiques sont comparables avec celles de la littérature (4,7,54) en dehors du nombre important d'incidentalomes, peut-être surestimé par la difficulté à préciser l'indication exacte de l'examen d'imagerie initial et du faible nombre de formes génétiques, probablement sous-évalué car plusieurs suspicions de syndrome de prédisposition n'ont pas abouti à la démarche génétique permettant de les confirmer.

Les caractéristiques chirurgicales de nos patients sont difficilement comparables à celles de la littérature car les chiffres sont très hétérogènes selon le stade ENSAT. En particulier, dans notre étude, une résection chirurgicale élargie a été réalisée chez un quart des patients de stade II. Il n'existe à notre connaissance pas de donnée dans la littérature précisant l'étendue du geste en fonction du stade ENSAT.

Nos résultats confirment le mauvais pronostic global des CCS avec une survie à 5 ans de 51%. Nos résultats sur la survie globale par stade sont légèrement meilleurs que ceux de la littérature (89), probablement par un biais de sélection puisque tous les patients de notre série ont été opérés. Nos résultats confirment également que la classification ENSAT stratifie bien le pronostic des patients.

## **II. Comparabilité de nos deux groupes**

Nos deux groupes étaient comparables sur les données préopératoires, mais différents sur les données chirurgicales et anatomopathologiques. En effet, les tumeurs du groupe « surrénalectomie élargie » étaient plus volumineuses, avec un score de Weiss plus élevé et nécessitaient un abord par laparotomie dans tous les cas. On pourrait donc penser que ces lésions étaient plus avancées, néanmoins elles n'envahissaient pas les tissus et organes péri-surrénaux et il n'y avait pas plus de résection incomplète. La rupture tumorale par effraction capsulaire était plus fréquente dans le groupe « surrénalectomie élargie » probablement en raison de la difficulté à mobiliser un volumineux bloc tumoral.

Les complications postopératoires étaient plus fréquentes dans le groupe « surrénalectomie élargie » et donc les durées de séjour plus longues. Cependant les complications graves étaient comparables, et la mortalité à 90 jours nulle dans les 2 groupes. L'impact de la résection chirurgicale étendue sur la survie ne semble donc pas lié à la morbi-mortalité postopératoire à court terme.

## **III. Facteurs pronostiques de survies globale et sans récurrence**

Plusieurs séries ont souligné que les patients âgés avaient une survie globale plus courte, cependant sans diminution de la survie sans récurrence ou de la mortalité spécifique (90). Ces données suggèrent que les personnes âgées décèdent probablement d'autres pathologies ou d'une complication du traitement du CCS. Des auteurs ont proposé une nouvelle classification des CCS qui différencie les stades I et II non plus selon la taille de la tumeur, mais selon l'âge (91).

La sécrétion de glucocorticoïdes est un facteur pronostique de survie pour la plupart des auteurs (88,92,93), probablement en raison des complications liées au syndrome de Cushing, du rôle immunomodulateur des glucocorticoïdes, et d'une biologie tumorale particulière (90).

Dans notre étude, le nombre de ganglions sur la pièce opératoire était associé à des survies globale et sans récurrence plus faibles contrairement à une étude récente (62). Les pièces opératoires des patients du groupe surrénalectomie étendue comportaient plus de ganglions, même si la différence n'était pas significative. Il est probable que ces ganglions appartenaient à l'organe adjacent réséqué, comme par exemple les ganglions du hile rénal ou du hile splénique et non à la graisse péricrurale dont on sait qu'elle est assez pauvre. L'absence de ganglion sur la pièce opératoire des patients de stade I va également dans ce sens. Cela peut représenter un facteur confondant avec l'étendue de la résection et expliquer ce facteur pronostique péjoratif sur la survie. Une description plus précise de la localisation des ganglions apporterait des précisions. Une autre explication serait que le nombre important de ganglions refléterait une inflammation péri-tumorale témoignant d'une plus grande agressivité tumorale.

La rupture tumorale (ou effraction capsulaire) a été peu étudiée, mais les experts s'accordent à la considérer comme un critère de mauvais pronostic, par extension aux principes oncologiques généraux. À notre connaissance, deux séries rapportent cette donnée, à 0 et 14% (53,54). Il est possible qu'elle soit intégrée par les autres auteurs dans les marges de résection incomplètes.



Le recours à un geste élargi était indépendamment associé à une survie globale plus faible, sans incidence sur la récurrence. Nos résultats sont contradictoires avec 2 études. Une série rétrospective monocentrique lyonnaise de 22 patients a mis en évidence une diminution des rechutes locorégionales lorsqu'un geste élargi avait été réalisé (80) et une série rétrospective multicentrique américaine de 167 patients concluait à l'absence d'effet sur la survie globale de la résection élargie (81). Ces 2 études incluaient des patients de stade III dont la résection élargie était nécessaire à l'obtention de marges saines et une étude rétrospective a montré que la néphrectomie systématique n'améliore pas la survie des patients de stade II (94). Deux situations expliquent le choix d'une résection élargie pour les patients finalement classés stade II dans notre étude. D'une part, lorsque le chirurgien suspecte un envahissement d'organe adjacent en fonction des données de l'imagerie préopératoire ou de ses constatations peropératoires. D'autre part, lorsque la tumeur impose une résection élargie devant des difficultés d'exposition ou la crainte d'une rupture tumorale. L'envahissement n'est cependant confirmé à l'examen anatomopathologique que dans moins d'un quart des cas (81). Grâce aux progrès de l'imagerie et des techniques chirurgicales, certaines exérèses élargies pourraient être évitées. Cela pourrait être confirmé par une analyse en sous-groupes par période.

L'association de la résection chirurgicale élargie à une diminution de la survie globale pourrait être expliquée par ses complications à moyen et long termes. En effet, on observe 3 complications infectieuses ayant entraîné le décès de patients splénectomisés. De plus, plusieurs patients sont décédés d'un autre cancer dont la prise en charge a pu être impactée par une insuffisance rénale secondaire à une néphrectomie.

Plusieurs facteurs pronostiques décrits dans la littérature ne sont pas significativement associés à la survie dans notre étude. Le traitement adjuvant par mitotane améliore la survie, à condition d'atteindre un seuil thérapeutique de mitotanémie de 14mg/l (13). Ce paramètre n'a pas été recueilli dans notre étude. Le score de Weiss (26) a un intérêt pronostique (95). Pour les patients opérés avant qu'il ne soit admis et utilisé, nous l'avons calculé a posteriori en nous basant sur les données anatomopathologiques de l'époque, souvent moins précises et incomplètes. Nous rapportons un taux de résection incomplète particulièrement bas par rapport aux données de la littérature qui l'estiment entre 9,7 et 23,6% (7,53,78). Cela peut être expliqué par le caractère monocentrique en centre expert de notre étude. Contrairement aux données de la littérature, ce paramètre n'influçait pas la survie possiblement devant le trop faible nombre d'évènements dans notre étude.

#### **IV. Limites et perspectives**

Notre étude est rétrospective et monocentrique. De plus, sa période est étendue sur plus de 50 ans. Les progrès techniques en imagerie (scanner, IRM puis TEP), en immunohistochimie, l'amélioration des prises en charge anesthésiques et chirurgicales (coéloscopie) et le développement de traitements complémentaires ont marqué cette période. Certaines données importantes, comme les résultats de la TEP et le Ki67 n'ont pas été analysées car elles n'étaient disponibles que pour les patients les plus récents. Une analyse en sous-groupes par périodes permettrait de préciser nos résultats avec ces données manquantes. En effet, le Ki67 comme indice de grade tumoral est un facteur pronostique indépendant de survies globale et sans

récidive dans les CCS de stades I et II (34), qui semble meilleur que l'index mitotique utilisé avant lui (34,96).

Notre analyse n'a pas été réalisée en intention de traiter. En effet, l'évaluation préopératoire des CCS sur les données d'imagerie est délicate et le stade ENSAT est établi en postopératoire, car il requiert des données anatomopathologiques. Notre étude présente donc un biais car pour certains patients finalement classés dans le stade II, il existait une suspicion d'invasion extra-surrénalienne conduisant à une chirurgie élargie.

## **CONCLUSION**

Le recours à une chirurgie étendue lors de la prise en charge d'un CCS de stade II diminue significativement la survie globale des patients, possiblement par les complications propres aux résections d'organes, alors qu'il ne semble pas impacter la survie sans récurrence.

Il est donc préférable d'éviter un geste étendu lorsque cela est possible, cependant sans compromettre la qualité oncologique de la résection.

## RÉFÉRENCES

1. Fassnacht M, Libé R, Kroiss M, Allolio B. Adrenocortical carcinoma: a clinician's update. *Nat Rev Endocrinol.* juin 2011;7(6):323-35.
2. Kebebew E, Reiff E, Duh Q-Y, Clark OH, McMillan A. Extent of disease at presentation and outcome for adrenocortical carcinoma: have we made progress? *World J Surg.* mai 2006;30(5):872-8.
3. Mansmann G, Lau J, Balk E, Rothberg M, Miyachi Y, Bornstein SR. The Clinically Inapparent Adrenal Mass: Update in Diagnosis and Management. *Endocr Rev.* 1 avr 2004;25(2):309-40.
4. Else T, Kim AC, Sabolch A, Raymond VM, Kandathil A, Caoili EM, et al. Adrenocortical Carcinoma. *Endocr Rev.* avr 2014;35(2):282.
5. Fassnacht M, Allolio B. Clinical management of adrenocortical carcinoma. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* avr 2009;23(2):273-89.
6. Luton J-P, Cerdas S, Billaud L, Thomas G, Guilhaume B, Bertagna X, et al. Clinical Features of Adrenocortical Carcinoma, Prognostic Factors, and the Effect of Mitotane Therapy. *N Engl J Med.* 26 avr 1990;322(17):1195-201.
7. Bilimoria KY, Shen WT, Elaraj D, Bentrem DJ, Winchester DJ, Kebebew E, et al. Adrenocortical carcinoma in the United States: treatment utilization and prognostic factors. *Cancer.* 1 déc 2008;113(11):3130-6.
8. Michalkiewicz E, Sandrini R, Figueiredo B, Miranda E c. m., Caran E, Oliveira-Filho A g., et al. Clinical and Outcome Characteristics of Children With Adrenocortical Tumors: A Report From the International Pediatric Adrenocortical Tumor Registry. *J Clin Oncol.* 1 mars 2004;22(5):838-45.
9. Schteingart DE, Doherty GM, Gauger PG, Giordano TJ, Hammer GD, Korobkin M, et al. Management of patients with adrenal cancer: recommendations of an international consensus conference. *Endocr Relat Cancer.* sept 2005;12(3):667-80.
10. Petr EJ, Else T. Genetic predisposition to endocrine tumors: Diagnosis, surveillance and challenges in care. *Semin Oncol.* 1 oct 2016;43(5):582-90.
11. Faillot S, Assie G. ENDOCRINE TUMOURS: The genomics of adrenocortical tumors. *Eur J Endocrinol.* 1 juin 2016;174(6):R249-65.
12. Allolio B, Fassnacht M. Clinical review: Adrenocortical carcinoma: clinical update. *J Clin Endocrinol Metab.* juin 2006;91(6):2027-37.
13. Fassnacht M, Dekkers O, Else T, Baudin E, Berruti A, de Krijger RR, et al. European Society of Endocrinology Clinical Practice Guidelines on the Management of Adrenocortical Carcinoma in Adults, in collaboration with the European Network for the Study of Adrenal Tumors. *Eur J Endocrinol.* 24 juill 2018;
14. Fassnacht M, Arlt W, Bancos I, Dralle H, Newell-Price J, Sahdev A, et al. Management of adrenal incidentalomas: European Society of Endocrinology Clinical Practice Guideline in collaboration with the European Network for the Study of Adrenal Tumors. *Eur J Endocrinol.* août 2016;175(2):G1-34.
15. Korobkin M, Brodeur FJ, Francis IR, Quint LE, Dunnick NR, Londy F. CT time-attenuation washout curves of adrenal adenomas and nonadenomas. *AJR Am J Roentgenol.* mars 1998;170(3):747-52.
16. Bharwani N, Rockall AG, Sahdev A, Gueorguiev M, Drake W, Grossman AB, et al. Adrenocortical carcinoma: the range of appearances on CT and MRI. *AJR Am J Roentgenol.* juin 2011;196(6):W706-714.
17. Sturgeon C, Shen WT, Clark OH, Duh Q-Y, Kebebew E. Risk assessment in 457 adrenal cortical carcinomas: how much does tumor size predict the likelihood of malignancy? *J Am Coll Surg.* mars 2006;202(3):423-30.
18. Groussin L, Bonardel G, Silvéra S, Tissier F, Coste J, Abiven G, et al. 18F-Fluorodeoxyglucose positron emission tomography for the diagnosis of adrenocortical tumors: a prospective study in 77 operated patients. *J Clin Endocrinol Metab.* mai 2009;94(5):1713-22.

19. Leboulleux S, Dromain C, Bonniaud G, Aupérin A, Caillou B, Lumbroso J, et al. Diagnostic and prognostic value of 18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in adrenocortical carcinoma: a prospective comparison with computed tomography. *J Clin Endocrinol Metab.* mars 2006;91(3):920-5.
20. Mackie GC, Shulkin BL, Ribeiro RC, Worden FP, Gauger PG, Mody RJ, et al. Use of [18F]fluorodeoxyglucose positron emission tomography in evaluating locally recurrent and metastatic adrenocortical carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab.* juill 2006;91(7):2665-71.
21. Hahner S, Stuermer A, Kreissl M, Reiners C, Fassnacht M, Haenscheid H, et al. [123I]Iodometomidate for Molecular Imaging of Adrenocortical Cytochrome P450 Family 11B Enzymes. *J Clin Endocrinol Metab.* 1 juin 2008;93(6):2358-65.
22. Wang C, Sun Y, Wu H, Zhao D, Chen J. Distinguishing adrenal cortical carcinomas and adenomas: a study of clinicopathological features and biomarkers. *Histopathology.* mars 2014;64(4):567-76.
23. Aubert S, Wacrenier A, Leroy X, Devos P, Carnaille B, Proye C, et al. Weiss System Revisited. *Am J Surg Pathol.* 1 déc 2002;26(12):1612-9.
24. Hough AJ, Hollifield JW, Page DL, Hartmann WH. Prognostic factors in adrenal cortical tumors. A mathematical analysis of clinical and morphologic data. *Am J Clin Pathol.* sept 1979;72(3):390-9.
25. van Slooten H, Schaberg A, Smeenk D, Moolenaar AJ. Morphologic characteristics of benign and malignant adrenocortical tumors. *Cancer.* 15 févr 1985;55(4):766-73.
26. Weiss LM. Comparative histologic study of 43 metastasizing and nonmetastasizing adrenocortical tumors: *Am J Surg Pathol.* mars 1984;8(3):163-70.
27. Weiss LM, Medeiros LJ, Vickery AL. Pathologic Features of Prognostic Significance in Adrenocortical Carcinoma: *Am J Surg Pathol.* mars 1989;13(3):202-6.
28. van't Sant HP, Bouvy ND, Kazemier G, Bonjer HJ, Hop WCJ, Feelders RA, et al. The prognostic value of two different histopathological scoring systems for adrenocortical carcinomas. *Histopathology.* août 2007;51(2):239-45.
29. Pennanen M, Heiskanen I, Sane T, Remes S, Mustonen H, Haglund C, et al. Helsinki score—a novel model for prediction of metastases in adrenocortical carcinomas. *Hum Pathol.* 1 mars 2015;46(3):404-10.
30. Volante M, Bollito E, Sperone P, Tavaglione V, Daffara F, Porpiglia F, et al. Clinicopathological study of a series of 92 adrenocortical carcinomas: from a proposal of simplified diagnostic algorithm to prognostic stratification. *Histopathology.* nov 2009;55(5):535-43.
31. Sasano H, Shizawa S, Suzuki T, Takayama K, Fukaya T, Morohashi K, et al. Transcription factor adrenal 4 binding protein as a marker of adrenocortical malignancy. *Hum Pathol.* 1995;26(10):1154-6.
32. Sbiera S, Schull S, Assie G, Voelker H-U, Kraus L, Beyer M, et al. High Diagnostic and Prognostic Value of Steroidogenic Factor-1 Expression in Adrenal Tumors. *J Clin Endocrinol Metab.* 1 oct 2010;95(10):E161-71.
33. Wachenfeld C, Beuschlein F, Zwermann O, Mora P, Fassnacht M, Allolio B, et al. Discerning malignancy in adrenocortical tumors: are molecular markers useful? *Eur J Endocrinol.* sept 2001;145(3):335-41.
34. Beuschlein F, Weigel J, Saeger W, Kroiss M, Wild V, Daffara F, et al. Major prognostic role of Ki67 in localized adrenocortical carcinoma after complete resection. *J Clin Endocrinol Metab.* mars 2015;100(3):841-9.
35. Fassnacht M, Johanssen S, Fenske W, Weismann D, Agha A, Beuschlein F, et al. Improved Survival in Patients with Stage II Adrenocortical Carcinoma Followed Up Prospectively by Specialized Centers. *J Clin Endocrinol Metab.* 1 nov 2010;95(11):4925-32.
36. Ip JCY, Pang TCY, Glover AR, Soon P, Clarke S, Richardson A, et al. Improving Outcomes in Adrenocortical Cancer: An Australian Perspective. *Ann Surg Oncol.* 1 juill 2015;22(7):2309-16.
37. Simhan Jay, Smaldone Marc C., Canter Daniel J., Zhu Fang, Starkey Russell, Stitzenberg Karyn B., et al. Trends in Regionalization of Adrenalectomy to Higher Volume Surgical Centers. *J Urol.* 1 août 2012;188(2):377-83.

38. Park HS, Roman SA, Sosa JA. Outcomes From 3144 Adrenalectomies in the United States: Which Matters More, Surgeon Volume or Specialty? *Arch Surg.* 16 nov 2009;144(11):1060-7.
39. Bergamini C, Martellucci J, Tozzi F, Valeri A. Complications in laparoscopic adrenalectomy: the value of experience. *Surg Endosc.* 1 déc 2011;25(12):3845-51.
40. Lombardi CP, Raffaelli M, Boniardi M, Toma GD, Marzano LA, Miccoli P, et al. Adrenocortical carcinoma: effect of hospital volume on patient outcome. *Langenbecks Arch Surg.* 1 févr 2012;397(2):201-7.
41. Gratian L, Pura J, Dinan M, Reed S, Scheri R, Roman S, et al. Treatment Patterns and Outcomes for Patients with Adrenocortical Carcinoma Associated with Hospital Case Volume in the United States. *Ann Surg Oncol.* 1 oct 2014;21(11):3509-14.
42. Greco F, Hoda MR, Rassweiler J, Fahlenkamp D, Neisius DA, Kutta A, et al. Laparoscopic adrenalectomy in urological centres – the experience of the German Laparoscopic Working Group. *BJU Int.* 1 nov 2011;108(10):1646-51.
43. Mihai R. Diagnosis, treatment and outcome of adrenocortical cancer. *Br J Surg.* mars 2015;102(4):291-306.
44. Gagner M, Lacroix A, Bolté E. Laparoscopic adrenalectomy in Cushing's syndrome and pheochromocytoma. *N Engl J Med.* 1 oct 1992;327(14):1033.
45. Carnaille B. Adrenocortical carcinoma: which surgical approach? *Langenbecks Arch Surg Dtsch Ges Für Chir.* févr 2012;397(2):195-9.
46. Heger P, Probst P, Hüttner FJ, Gooßen K, Proctor T, Müller-Stich BP, et al. Evaluation of Open and Minimally Invasive Adrenalectomy: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *World J Surg.* 1 nov 2017;41(11):2746-57.
47. Assalia A, Gagner M. Laparoscopic adrenalectomy. *Br J Surg.* 1 oct 2004;91(10):1259-74.
48. Iino K, Oki Y, Sasano H. A case of adrenocortical carcinoma associated with recurrence after laparoscopic surgery. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1 août 2000;53(2):243-8.
49. Leboulleux S, Deandreis D, Ghuzlan AA, Aupérin A, Goéré D, Dromain C, et al. Adrenocortical carcinoma: is the surgical approach a risk factor of peritoneal carcinomatosis? *Eur J Endocrinol.* 1 juin 2010;162(6):1147-53.
50. Grubbs EG, Callender GG, Xing Y, Perrier ND, Evans DB, Phan AT, et al. Recurrence of Adrenal Cortical Carcinoma Following Resection: Surgery Alone Can Achieve Results Equal to Surgery Plus Mitotane. *Ann Surg Oncol.* 1 janv 2010;17(1):263-70.
51. McCauley L, Nguyen M. Laparoscopic radical adrenalectomy for cancer: long-term outcomes. *Curr Opin Urol.* 1 mars 2008;18(2):134-8.
52. Ramacciato G, Mercantini P, Torre ML, Benedetto FD, Ercolani G, Ravaioli M, et al. Is laparoscopic adrenalectomy safe and effective for adrenal masses larger than 7 cm? *Surg Endosc.* 1 févr 2008;22(2):516-21.
53. Lombardi CP, Raffaelli M, De Crea C, Boniardi M, De Toma G, Marzano LA, et al. Open versus endoscopic adrenalectomy in the treatment of localized (stage I/II) adrenocortical carcinoma: Results of a multiinstitutional Italian survey. *Surgery.* 1 déc 2012;152(6):1158-64.
54. Brix D, Allolio B, Fenske W, Agha A, Dralle H, Jurowich C, et al. Laparoscopic Versus Open Adrenalectomy for Adrenocortical Carcinoma: Surgical and Oncologic Outcome in 152 Patients. *Eur Urol.* 1 oct 2010;58(4):609-15.
55. Baudin E, Endocrine Tumor Board of Gustave Roussy. Adrenocortical carcinoma. *Endocrinol Metab Clin North Am.* juin 2015;44(2):411-34.
56. Gaujoux S, Mihai R, the joint working group of ESES and ENSAT. European Society of Endocrine Surgeons (ESES) and European Network for the Study of Adrenal Tumours (ENSAT) recommendations for the surgical management of adrenocortical carcinoma. *BJS.* 1 mars 2017;104(4):358-76.
57. Donatini G, Caiazzo R, Do Cao C, Aubert S, Zerrweck C, El-Kathib Z, et al. Long-term survival after adrenalectomy for stage I/II adrenocortical carcinoma (ACC): a retrospective comparative cohort study of laparoscopic versus open approach. *Ann Surg Oncol.* janv 2014;21(1):284-91.

58. Libé R, Borget I, Ronchi CL, Zaggia B, Kroiss M, Kerkhofs T, et al. Prognostic factors in stage III–IV adrenocortical carcinomas (ACC): an European Network for the Study of Adrenal Tumor (ENSAT) study. *Ann Oncol.* 1 oct 2015;26(10):2119–25.
59. Harrison LE, Gaudin PB, Brennan MF. Pathologic Features of Prognostic Significance for Adrenocortical Carcinoma After Curative Resection. *Arch Surg.* 1 févr 1999;134(2):181–5.
60. Icard P, Goudet P, Charpenay C, Andreassian B, Carnaille B, Chapuis Y, et al. Adrenocortical carcinomas: surgical trends and results of a 253-patient series from the French Association of Endocrine Surgeons study group. *World J Surg.* juill 2001;25(7):891–7.
61. Saade N, Sadler C, Goldfarb M. Impact of Regional Lymph Node Dissection on Disease Specific Survival in Adrenal Cortical Carcinoma. *Horm Metab Res.* oct 2015;47(11):820–5.
62. Reibetanz J, Jurowich C, Erdogan I, Nies C, Rayes N, Dralle H, et al. Impact of lymphadenectomy on the oncologic outcome of patients with adrenocortical carcinoma. *Ann Surg.* févr 2012;255(2):363–9.
63. Terzolo M, Angeli A, Fassnacht M, Daffara F, Tauchmanova L, Conton PA, et al. Adjuvant Mitotane Treatment for Adrenocortical Carcinoma. *N Engl J Med.* 7 juin 2007;356(23):2372–80.
64. Berruti A, Grisanti S, Pulzer A, Claps M, Daffara F, Loli P, et al. Long-Term Outcomes of Adjuvant Mitotane Therapy in Patients With Radically Resected Adrenocortical Carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab.* 1 avr 2017;102(4):1358–65.
65. Berruti A, Fassnacht M, Baudin E, Hammer G, Haak H, Leboulleux S, et al. Adjuvant Therapy in Patients With Adrenocortical Carcinoma: A Position of an International Panel. *J Clin Oncol.* 10 août 2010;28(23):e401–2.
66. Fassnacht M, Hahner S, Polat B, Koschker A-C, Kenn W, Flentje M, et al. Efficacy of Adjuvant Radiotherapy of the Tumor Bed on Local Recurrence of Adrenocortical Carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab.* 1 nov 2006;91(11):4501–4.
67. Sabolch A, Feng M, Griffith K, Hammer G, Doherty G, Ben-Josef E. Adjuvant and Definitive Radiotherapy for Adrenocortical Carcinoma. *Int J Radiat Oncol.* 1 août 2011;80(5):1477–84.
68. Habra MA, Ejaz S, Feng L, Das P, Deniz F, Grubbs EG, et al. A Retrospective Cohort Analysis of the Efficacy of Adjuvant Radiotherapy after Primary Surgical Resection in Patients with Adrenocortical Carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab.* 1 janv 2013;98(1):192–7.
69. Erdogan I, Deutschbein T, Jurowich C, Kroiss M, Ronchi C, Quinkler M, et al. The Role of Surgery in the Management of Recurrent Adrenocortical Carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab.* 1 janv 2013;98(1):181–91.
70. Fassnacht M, Terzolo M, Allolio B, Baudin E, Haak H, Berruti A, et al. Combination Chemotherapy in Advanced Adrenocortical Carcinoma. *N Engl J Med.* 2 mai 2012;366(23):2189–97.
71. Dy BM, Wise KB, Richards ML, Young WF, Grant CS, Bible KC, et al. Operative intervention for recurrent adrenocortical cancer. *Surgery.* 1 déc 2013;154(6):1292–9.
72. Simon G, Pattou F, Mirallié E, Lifante JC, Nominé C, Arnault V, et al. Surgery for recurrent adrenocortical carcinoma: A multicenter retrospective study. *Surgery.* 2017;161(1):249–56.
73. Ayala-Ramirez M, Jasim S, Feng L, Ejaz S, Deniz F, Busaidy N, et al. Adrenocortical carcinoma: clinical outcomes and prognosis of 330 patients at a tertiary care center. *Eur J Endocrinol.* déc 2013;169(6):891–9.
74. Else T, Williams AR, Sabolch A, Jolly S, Miller BS, Hammer GD. Adjuvant therapies and patient and tumor characteristics associated with survival of adult patients with adrenocortical carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab.* févr 2014;99(2):455–61.
75. Assié G, Antoni G, Tissier F, Caillou B, Abiven G, Gicquel C, et al. Prognostic parameters of metastatic adrenocortical carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab.* janv 2007;92(1):148–54.
76. Fassnacht M, Johanssen S, Quinkler M, Bucsky P, Willenberg HS, Beuschlein F, et al. Limited prognostic value of the 2004 International Union Against Cancer staging classification for adrenocortical carcinoma: proposal for a Revised TNM Classification. *Cancer.* 15 janv 2009;115(2):243–50.



77. Kerkhofs TMA, Verhoeven RHA, Van der Zwan JM, Dieleman J, Kerstens MN, Links TP, et al. Adrenocortical carcinoma: a population-based study on incidence and survival in the Netherlands since 1993. *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990. juill 2013;49(11):2579-86.
78. Margonis GA, Kim Y, Prescott JD, Tran TB, Postlewait LM, Maithel SK, et al. Adrenocortical Carcinoma: Impact of Surgical Margin Status on Long-Term Outcomes. *Ann Surg Oncol*. 1 janv 2016;23(1):134-41.
79. Gaujoux S, Brennan MF. Recommendation for standardized surgical management of primary adrenocortical carcinoma. *Surgery*. juill 2012;152(1):123-32.
80. Causeret S, Monneuse O, Mabrut JY, Berger N, Peix JL. [Adrenocortical carcinoma: prognostic factors for local recurrence and indications for reoperation. A report on a series of 22 patients]. *Ann Chir*. mai 2002;127(5):370-7.
81. Smith PM, Kiernan CM, Tran TB, Postlewait LM, Maithel SK, Prescott J, et al. Role of Additional Organ Resection in Adrenocortical Carcinoma: Analysis of 167 Patients from the U.S. Adrenocortical Carcinoma Database. *Ann Surg Oncol*. 1 août 2018;25(8):2308-15.
82. Coste T, Caiazzo R, Torres F, Vantghem MC, Carnaille B, Pattou F, et al. Laparoscopic adrenalectomy by transabdominal lateral approach: 20 years of experience. *Surg Endosc*. 1 juill 2017;31(7):2743-51.
83. Rooij T de, Hilst J van, Santvoort H van, Boerma D, Boezem P van den, Daams F, et al. Minimally Invasive Versus Open Distal Pancreatectomy (LEOPARD). *Ann Surg*. 1 janv 2019;269(1):2-9.
84. Patel HD, Pierorazio PM, Johnson MH, Sharma R, Iyoha E, Allaf ME, et al. Renal Functional Outcomes after Surgery, Ablation, and Active Surveillance of Localized Renal Tumors: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clin J Am Soc Nephrol*. 7 juill 2017;12(7):1057-69.
85. Mason R, Kapoor A, Liu Z, Saarela O, Tanguay S, Jewett M, et al. The natural history of renal function after surgical management of renal cell carcinoma: Results from the Canadian Kidney Cancer Information System. *Circ Biomark Genitourin Malig*. 1 nov 2016;34(11):486.e1-486.e7.
86. Buzel  R, Barbier L, Sauvanet A, Fantin B. Medical complications following splenectomy. *J Visc Surg*. 2016;153(4):277-86.
87. Dindo D, Demartines N, Clavien P-A. Classification of Surgical Complications. *Ann Surg*. 1 août 2004;240(2):205-13.
88. Abiven G, Coste J, Groussin L, Anract P, Tissier F, Legmann P, et al. Clinical and biological features in the prognosis of adrenocortical cancer: poor outcome of cortisol-secreting tumors in a series of 202 consecutive patients. *J Clin Endocrinol Metab*. juill 2006;91(7):2650-5.
89. Lib  R. Adrenocortical carcinoma (ACC): diagnosis, prognosis, and treatment. *Front Cell Dev Biol*. 2015;3:45.
90. Jouinot A, Bertherat J. MANAGEMENT OF ENDOCRINE DISEASE: Adrenocortical carcinoma: differentiating the good from the poor prognosis tumors. *Eur J Endocrinol*. 1 mai 2018;178(5):R215-30.
91. Asare EA, Wang TS, Winchester DP, Mallin K, Kebebew E, Sturgeon C. A novel staging system for adrenocortical carcinoma better predicts survival in patients with stage I/II disease. *Surgery*. d c 2014;156(6):1378-1385-1386.
92. Berruti A, Fassnacht M, Haak H, Else T, Baudin E, Sperone P, et al. Prognostic role of overt hypercortisolism in completely operated patients with adrenocortical cancer. *Eur Urol*. avr 2014;65(4):832-8.
93. Margonis GA, Kim Y, Tran TB, Postlewait LM, Maithel SK, Wang TS, et al. Outcomes after resection of cortisol-secreting adrenocortical carcinoma. *Am J Surg*. juin 2016;211(6):1106-13.
94. Porpiglia F, Fiori C, Daffara FC, Zaggia B, Ardito A, Scarpa RM, et al. Does nephrectomy during radical adrenalectomy for stage II adrenocortical cancer affect patient outcome? *J Endocrinol Invest*. avr 2016;39(4):465-71.
95. Morimoto R, Satoh F, Murakami O, Suzuki T, Abe T, Tanemoto M, et al. Immunohistochemistry of a proliferation marker Ki67/MIB1 in adrenocortical carcinomas: Ki67/MIB1 labeling index is a predictor for recurrence of adrenocortical carcinomas. *Endocr J*. mars 2008;55(1):49-55.

96. Duregon E, Molinaro L, Volante M, Ventura L, Righi L, Bolla S, et al. Comparative diagnostic and prognostic performances of the hematoxylin-eosin and phospho-histone H3 mitotic count and Ki-67 index in adrenocortical carcinoma. *Mod Pathol.* sept 2014;27(9):1246.

## ANNEXES

**Table 3** Diagnostic work-up in patients with suspected or proven ACC.

Hormonal work-up	
Glucocorticoid excess	– 1 mg dexamethasone suppression test or free cortisol in 24-h urine <sup>a</sup>
Sex steroids and steroid precursors <sup>c</sup>	– Basal ACTH (plasma) <sup>b</sup>
	– DHEA-S
	– 17-OH-progesterone
	– Androstenedione
	– Testosterone (only in women)
Mineralocorticoid excess	– 17-beta-Estradiol (only in men and postmenopausal women)
	– 11-Deoxycortisol
	– Potassium
Exclusion of a pheochromocytoma imaging	– Aldosterone/renin ratio (only in patients with arterial hypertension and/or hypokalemia)
	– Fractionated metanephrines in 24 h urine or free plasma-metanephrines
	– CT or MRI of abdomen and pelvis
	– Chest CT
	– FDG-PET/CT <sup>d</sup>
	– Bone or brain imaging (when skeletal or cerebral metastases are suspected)

<sup>a</sup>The 1-mg dexamethasone test is the preferred method to exclude relevant hypercortisolism. However, if overt Cushing syndrome is evident, then cortisol in 24-h urine might be at least as good to quantify the cortisol excess. Alternatively, salivary or serum bedtime cortisol can be used. <sup>b</sup>ACTH can be skipped if hypercortisolism is excluded. <sup>c</sup>The most suitable set of precursors and sex hormones has not yet been established and local availability might be taken into account. <sup>d</sup>The panel did not agree on the systematic use of FDG-PET/CT (see R.2.4).

### Annexe 1. Bilan diagnostique recommandé par l'ENSAT (13)

Weiss score
Diffuse architecture (more than 1/3 of tumor forms patternless sheets of cells)
Clear or vacuolated cells comprising 25% or less of tumor
High nuclear grade (III or IV based on Führman criteria)
Mitotic rate > 5 mitotic figures/50 high power field (40x objective)
Atypical mitotic figures
Necrosis
Sinusoidal invasion
Venous invasion
Capsular invasion

### Annexe 2. Score de Weiss, d'après (26)

Stage	UICC	ENSAT	mENSAT	mENSAT + GRAS <sup>b</sup>
I	T1 (≤5 cm) N0, M0	T1 (≤5 cm) N0, M0	—	T1-2, favorable GRAS
II	T2 (>5 cm) N0, M0	T2 (>5 cm) N0, M0	—	II-A: T1-2, unfavorable GRAS II-B: T1-2, pejorative GRAS
III	T3N0 or, N1	T3-T4 or, Any T-N1, M0	T3, or T4, N0, M0	III-A: mENSAT stage III and favorable GRAS III-B: mENSAT stage III and unfavorable GRAS III-C: mENSAT stage III and pejorative GRAS
IV	T3N1 or T4 or M1	M1	Any T-N1, M1 IV-A: 2 tumor organs <sup>a</sup> IV-B: 3 tumor organs IV-C: >3 tumor organs	IV-A: mENSAT stage IV-A or B and favorable GRAS IV-B: mENSAT stage IV-A or B and unfavorable GRAS IV-C: mENSAT IV-C or mENSAT-IV-A or B and pejorative GRAS

mENSAT classification is based on the results of Ref.<sup>16</sup> ENSAT-GRAS new proposal takes into account references listed in the section on prognosis.

M1; presence of distant metastasis; N1, positive lymph nodes; T1, ≤5 cm; T2, <5 cm; T3, infiltration of surrounding tissue; T4, invasion of adjacent organs or renal vein/vena cava.

<sup>a</sup> Tumor organ counts include the primary and lymph nodes if not resected.

<sup>b</sup> GRAS parameters are considered favorable if grading defined by Ki67 is <20%, primary R0 resection status performed, age <50 y and absence of symptoms at diagnosis. GRAS parameters are classified unfavorable in case of age >50 y, or presence of symptoms at diagnosis. GRAS parameters are classified as pejorative in case of: grading as defined by Ki67 >20% and/or primary R1-2 resection status.

### Annexe 3. Classifications des patients (55)

**AUTEUR : Nom : VANGELDER**

**Prénom : Vincent**

**Date de Soutenance : 6 juin 2019**

**Titre de la Thèse : Impact négatif de la résection chirurgicale étendue sur la survie des patients opérés d'un corticosurréalome malin de stade II**

**Thèse - Médecine - Lille 2019**

**Cadre de classement : Chirurgie Endocrinienne**

**DES + spécialité : DES de Chirurgie Générale, DESC de Chirurgie Viscérale et Digestive**

**Mots-clés : Corticosurréalome, chirurgie, facteurs pronostiques, survie**

**Résumé :**

**Introduction :** Le carcinome corticosurrénalien (CCS) est une pathologie rare dont le pronostic est sombre. Le seul traitement curatif est chirurgical mais il n'est pas standardisé. En particulier, l'étendue de l'exérèse des tumeurs localisées est un sujet débattu. L'objectif de ce travail était de décrire, spécifiquement au sein des patients de stade II, l'impact sur la survie d'une exérèse élargie aux organes de voisinage.

**Matériel et méthodes :** Une étude rétrospective monocentrique des patients opérés d'un CCS jusqu'au 31 décembre 2018 au CHU de Lille a été réalisée. Les données préopératoires, chirurgicales, anatomopathologiques et de suivi ont été recueillies.

**Résultats :** De 1966 à 2018, 135 patients ont bénéficié de l'exérèse d'un CCS, dont 69 de stade II. Parmi eux, une surrénalectomie seule a été réalisée chez 53 patients et une chirurgie élargie chez 16 patients. Les patients du groupe surrénalectomie élargie avaient une survie globale plus faible que ceux du groupe surrénalectomie seule (2,9 contre 19,6 ans,  $p < 0,0001$ ). En analyse multivariée, l'exérèse élargie ( $p = 0,0098$  ; HR=3,869), l'âge ( $p = 0,0177$  ; HR=1,034), la sécrétion de glucocorticoïdes ( $p = 0,0018$  ; HR=4,504) et le nombre de ganglions sur la pièce opératoire ( $p = 0,0272$  ; HR=1,128) étaient associés à une diminution de la survie globale. La rupture tumorale ( $p = 0,0344$  ; HR=4,268) et le nombre de ganglions sur la pièce opératoire ( $p = 0,0063$  ; HR=1,256) étaient associés à une diminution de la survie sans récurrence mais pas l'exérèse élargie ( $p = 0,058$  ; HR=4,268).

**Conclusion :** Le recours à une chirurgie étendue lors de la prise en charge d'un CCS de stade II diminue significativement la survie globale des patients, possiblement par les complications propres aux résections d'organes, alors qu'il ne semble pas impacter la survie sans récurrence. Il est donc préférable d'éviter un geste étendu lorsque cela est possible, cependant sans compromettre la qualité oncologique de la résection.

**Composition du Jury :**

**Président : Professeur François PATTOU**

**Assesseurs : Professeur Marie-Christine VANTYGHM  
Professeur Sébastien AUBERT  
Docteur Christine DO CAO  
Professeur Robert CAIAZZO**