



UNIVERSITÉ DE LILLE
FACULTÉ DE MÉDECINE HENRI WAREMBOURG
Année : 2022

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN MÉDECINE

**Carcinomes corticosurrénaux fonctionnels et non fonctionnels :
Impact pronostique de la sécrétion tumorale**

Présentée et soutenue publiquement le 10 octobre 2022 à 18h
au Pôle Formation
par **Thibaut THIAUCOURT**

JURY

Président :

Madame le Professeur Marie Christine VANTYGHM

Assesseurs :

Monsieur le Professeur François PATTOU

Monsieur le Professeur Sébastien AUBERT

Directeur de thèse :

Monsieur le Docteur Arnaud JANNIN

Avertissement

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

LISTE DES ABREVIATIONS

ARP : Activité rénine plasmatique

CCS : Carcinome corticosurrénalien

CLU : Cortisol libre urinaire

CSCL : Creux sus-claviculaires

CTLs : Lymphocytes T cytotoxique

DHEA : Di-hydro-épi-androsténédione

ESE : European Society of Endocrinology

ESMO-EURACAN : European Society for Medical Oncology–European Reference Network for rare adult solid cancers

ENSAT : European Network Study of Adrenal Tumors

IGF1-2 : Insulin Growth Factor 1 et 2

IL : Interleukine

GM-CSF : Facteurs stimulant les colonies de granulocytes et de macrophages

IRM : Imagerie par résonance magnétique

MMR : Mismatch Mesapariement Repair

NFS : Numération formule sanguine

NLR : Neutrophiles Lymphocytes Ratio

OMI : Œdèmes des membres inférieurs

PD-1 : Protéine de la mort cellulaire programmée

CTLA-4 : Antigène protéique 4 des lymphocytes T cytotoxiques

OS : Survie globale

PFS : Survie sans progression

PNN : polynucléaires neutrophiles

TDM : Tomodensitométrie

TAP : Thoraco-Abdomino-Pelvien

TEP-18FDG : Tomoscintigraphie par émission de positions au 18 Fluoro-Deoxy-Glucose

TILs : Lymphocytes intra tumoraux

LTCD8+/LTCD4+ : Lymphocytes T CD8+/CD4+

LT/LB : Lymphocyte T, lymphocyte B

CD : Cellules Dendritiques

UH : Unité Hounsfeld

SOMMAIRE

INTRODUCTION	14
I. Définition et épidémiologie	14
II. Histologie et étude moléculaire	15
1. Histologie	15
2. Étude moléculaire	18
III. Diagnostic	19
1. Aspects clinico-biologiques	19
2. Imagerie	21
3. Stadification	22
IV. Traitement	23
1. Chirurgie	23
2. Mitotane (Lysodren)	23
3. Chimiothérapie	24
4. Stratégie thérapeutique	25
4.1. Tumeurs de stade ENSAT I-IV jugées résécables	25
4.2. Tumeurs de stade ENSAT I-IV jugées récidivantes ou avancées ...	28
V. Pronostic	29
1. Survie globale	29
1.1. Ensemble des carcinomes corticosurrénaux	29
1.2. Sécrétion associée aux CCS : un marqueur pronostique discuté....	34
1.3. Physiopathologie.....	36
1.3.1. Cortisol : immunité et statut métastatique.....	36
1.3.2. Cortisol et microenvironnement tumoral des CCS.....	36
1.4. Objectifs.....	38
PATIENTS ET METHODES	39
I. Type d'étude	39
II. Recueil de données	39
III. Définition des variables d'analyse	39
1. Données cliniques, biologiques et morfo-fonctionnelles recueillies	39
2. Données thérapeutiques	40
3. Histologie	40
4. Suivi	41
IV. Analyse statistique	41
RESULTATS	42
I. Caractéristiques de la population générale	42
II. Caractéristiques des patients sécrétant ou non des hormones	44
III. Caractéristiques clinico-biologiques des patients avec sécrétion de cortisol	53
IV. Pronostic	61
1. Survie globale	61
2. Survie sans progression	61
3. Pronostic de la cohorte globale	63
V. Analyse multivariée	64
DISCUSSION	65
I. Résultats principaux et perspectives.....	67
II. Limites de l'étude	74
CONCLUSION	74
BIBLIOGRAPHIE	76
ANNEXES	77

RESUME

Introduction

Le carcinome corticosurrénalien est une tumeur maligne rare, dont le pronostic reste sombre malgré une résection chirurgicale complète initiale associée à des traitements néo adjuvants. Plusieurs études ont pu constater que la sécrétion de cortisol liée aux tumeurs fonctionnelles altère la survie globale, mais ces résultats restent débattus. Notre objectif est d'analyser l'impact de la sécrétion de cortisol sur la survie globale et sans progression, de décrire et comparer les caractéristiques des tumeurs fonctionnelles et d'en analyser les facteurs pronostiques.

Matériel et méthode : Étude monocentrique rétrospective de 82 patients opérés d'un corticosurrénalement malin CHU de Lille du 1^{er} janvier 2000 au 31 décembre 2020. Les données pré opératoires, chirurgicales, anatomo-pathologiques ainsi que les données post opératoires intégrant le suivi des patients ont été recueillies. Des analyses descriptives et comparatives ont été faites.

Résultats : Les CCS fonctionnels sont associés à une survie globale et sans progression plus faible (HR respectifs à 2,713 (CI 95% 1,129-6,518, p=0,00257) et 3,597 (CI 95% 1,604 – 8,066, p=0,0019). La sécrétion de cortisol liée aux CCS altère la survie globale et sans progression selon des HR respectifs à 1,8141 (IC 95% 0,934-3,628, p=0,0780) et 2,262 (CI 95% 1,219 – 4,196, p=0,0096). L'intensité de la sécrétion cortisolique impacte le pronostic en analyse univariée (p=0,01 et p=0,001 pour la survie globale et sans progression).

Conclusion : La sécrétion de cortisol altère la survie globale et sans progression des patients porteurs d'un CCS fonctionnels comparativement aux tumeurs non fonctionnelles. L'intensité de la sécrétion altère le pronostic des CCS avec hypercorticisme. Des études ultérieures permettraient de mieux caractériser le profil de ces tumeurs sécrétantes afin d'en améliorer le pronostic et leur prise en charge.

INTRODUCTION

I. Définition et épidémiologie

Le carcinome corticosurrénalien (CCS) ou corticosurrénalemente malin, est une tumeur maligne développée au dépend de la couche corticale de la glande surrénale. Il s'agit de la tumeur endocrinienne la plus agressive après le cancer anaplasique de la thyroïde (1). C'est une tumeur rare puisque son incidence annuelle est estimée entre 0,5 et 2/million d'habitants en Europe et aux États-Unis chez l'adulte (2–5). Les CCS représentent 0,2% des cancers et leur prévalence parmi l'ensemble de la population est de moins de 0,1%, tandis que les tumeurs surrénales bénignes affectent entre 3 et 10% de la population (1,6). Cette faible incidence explique la difficulté à réaliser des études prospectives et randomisées. Ces tumeurs sont non fonctionnelles dans 43 à 50% des cas (4) et sécrétantes pour le reste : 47 à 60% des patients présentent une tumeur fonctionnelle au diagnostic, parmi lesquelles 50 à 70% sécrètent du cortisol, 20-30% sécrètent des androgènes et 2-3% de l'aldostérone (1,2,4). Certaines séries d'études plaident en faveur d'une augmentation de prévalence des formes asymptomatiques découvertes de manière fortuite, jusqu'à 15% des cas. On parle alors d'incidentalomes (2,5).

Il a été constaté deux pics d'incidence de ces tumeurs, dans l'enfance puis chez l'adulte entre la 4^e et la 5^e décennie (3). Une incidence annuelle plus élevée chez les enfants de moins de 15 ans, de l'ordre de 4/million d'habitants, est constatée dans le sud du Brésil en rapport avec une prévalence plus importante (0,27%) d'une mutation du gène *TP53* dans cette tranche d'âge, responsable du syndrome de Li Fraumeni. En

dehors de ces régions du monde, l'incidence annuelle chez l'enfant est de 0,3/million d'habitants (7).

L'âge moyen au diagnostic est de 48,5 ans, retrouvé plus jeune chez les femmes (43,6 ans) que chez les hommes (59,8 ans). L'âge moyen est également plus jeune en cas de tumeur fonctionnelle sécrétante (40,2 ans) qu'en cas de tumeur non fonctionnelle (56,7 ans) (4). Ces tumeurs touchent plus fréquemment les femmes, avec un ratio de 1,5 à 2,2 (4,8).

La majorité des CCS est d'origine sporadique dans 95% des cas (9), mais peuvent être associés à des syndromes génétiques avec prédisposition cancéreuse : le syndrome de Beckwith Wiedemann (mutation du gène *CDKN1C*, 9% de CCS ont été reportés (10)), la polypose adénomateuse familiale (mutation du gène *APC*, présence d'une lésion surrénalienne dans 16% des cas, dont 3% de CCS(11)), la néoplasie endocrinienne multiple de type 1 (mutation du gène *NEM1* codant pour la ménine, présence d'un CCS dans 13,8% des cas et 24% de lésions surrénaliennes bénignes(12)) et le syndrome de Li Fraumeni (mutation du gène *TP53*, présence d'un CCS dans 2-3% des cas) (7,13,14). En dehors des prédispositions génétiques, aucun facteur de risque n'a été démontré (15).

II. Histologie et étude moléculaire

1. Histologie

L'étude anatomo-pathologique de la tumeur permet de confirmer le diagnostic, de juger son extension et d'établir un score histopronostique. Macroscopiquement, on retrouve souvent une tumeur volumineuse, hétérogène, délimitée par une capsule

fibreuse, avec une zone hémorragique et nécrotique. Le poids tumoral moyen est de 500 grammes selon les séries (16,17) et la taille moyenne varie entre 12 et 14 centimètres (18). D'un point de vue cytologique, on observe au sein des CCS une architecture trabéculaire et diffuse caractérisée par un haut grade nucléaire (III et IV) avec plus de 20 mitoses/50HPF et parfois des signes d'invasion capsulaire (19).

Des scores histopronostiques ont été proposés comme le score de Weiss et le score de Weiss modifié (17,20), mais c'est actuellement le score S-GRAS qui est d'avantage utilisé (21,22) (Table 1). Ce score (0-9) inclut l'âge au diagnostic, les symptômes initiaux, le stade ENSAT, la résection oncologique et le Ki67. Ce score a bénéficié d'une étude pronostique dans la littérature de manière stratifiée selon 4 groupes (0-1, 2-3, 4-5, 6-9). Un CCS avec un score élevé est associé à une survie plus faible selon des HR à 1,67 (IC95%1,005-2,780), $p=0,048$ (Score 2-3), 4,53, (IC95%2,6-7,8), $p<0,001$ (Score 4-5) et 7,78 (IC95%3,74-12,29), $p<0,001$ (Score 6-9) pour la survie sans progression et 1,82 (IC95%0,87-3,830), $p=0,106$ (Score 2-3), 4,59 (IC95%2,19-9,6), $p<0,001$ (Score 4-5) et 7,98 (IC95%3,6-17,4), $p<0,001$ (Score 6-9) pour la survie globale(22). Un score $\geq 4-5/9$ permet de prédire la survie globale.

Le score de Weiss est proposé par *Weiss et al.* (1984)(20) en effectuant une étude comparative histologique de 43 patients porteurs d'un CCS métastatique et non métastatique. Il individualise neuf critères histologiques dont la combinaison a été décrite comme très discriminante pour distinguer une tumeur maligne d'une tumeur bénigne. La présence d'au moins trois d'entre eux est hautement suggestive d'un carcinome : un grade nucléaire élevé III ou IV selon Führman (23), au moins 6 mitoses/50HPF, la présence de mitoses atypiques, 25% ou moins de cellules claires ou vacuolées intra tumorale, une architecture diffuse $> 1/3$ de la tumeur, la présence de nécrose, d'invasion veineuse, sinusoidale ou capsulaire. Un seuil de 3 critères pour

définir la malignité a été retenu (94,7% des tumeurs de score >4/9 ont développé une métastase et aucune de score <2/9).

En 2002, un travail du CHU de Lille porté par Aubert et al. (17) revisite la classification Weiss en la simplifiant à cinq critères avec plus de poids porté sur l'index mitotique et la présence de cellules atypiques au sein de la tumeur, évalué plus précis que le Weiss selon un index de corrélation $r=0,98$ (vs 0,94) (17).

Les tumeurs fonctionnelles sont plus souvent porteuses d'un index mitotique élevé (>10 mitoses/50HPF), pouvant préjuger de leur agressivité (24).

Table 1 : Critères des scores histopronostiques utilisés dans le corticosurréalome

	Score de Weiss(20)	Score de Weiss modifié (17)	S-GRAS(21)
Critères	<p>1 point pour chaque critère présent :</p> <ul style="list-style-type: none"> -Grade III-IV selon de Fürhman Index mitotique >5/50HPF -mitoses atypiques -≥25% de cellules claires -Architecture diffuse >1/3 -Nécrose -Invasion veineuse -Invasion sinusoïdale -Invasion capsulaire 	<p>2 points pour chaque critère présent :</p> <ul style="list-style-type: none"> -Index mitotique >5/50HPF -≥25% cellules claires <p>1 point pour chaque critère présent :</p> <ul style="list-style-type: none"> -Mitoses atypiques -Nécrose -Invasion veineuse -Invasion sinusoïdale -Invasion capsulaire 	<p>Age : <50 ans (0 points) ou ≥50 ans (1 point)</p> <p>Stade ENSAT : I et II (0 points), III (1 point) ou IV (2 points)</p> <p>Résection : R0 (0 points), Rx (1 point), R1 (2 points), R2 (3 points)</p> <p>Ki67 : 0-9% (0 points), 10-19% (1 points) ou ≥20% (2 points)</p>
Signification	<p>≥3/9 : tumeur maligne</p> <p><3/9 : tumeur bénigne</p>	<p>≥3/7 : tumeur maligne</p> <p><3/7 : tumeur bénigne</p>	<p>Impact pronostic des CCS, $p<0,001$:</p> <ul style="list-style-type: none"> - ≥4-5 (HR 4,5 (2,6-7,8)) - ≥6-9 (HR 6,78 (3,7-12,2))

L'index de prolifération MIB1 ou Ki67 a un impact diagnostique et pronostique déjà démontré (3,4,25–27), en terme de mortalité et de récurrence. En immunohistochimie, la survie sans progression était de 53,2 mois (CI95% : 37,7-74,7), 31,6 mois (IC95% : 21,5-48) et 9,4 mois (IC95% : 7,3-13,1) et la survie globale était 180,5 mois (IC95% : 152,9 – pas de limite supérieure), 113,5 (IC95% : 64,4-153,3) et 42 mois (IC95% : 33,7-56,8), respectivement pour des valeurs de Ki67 <10%, ≥10-19% et ≥20% (27), $p < 0,001$ pour l'ensemble(27).

2. Étude moléculaire

Plusieurs altérations génétiques ont été identifiées dans la pathogenèse des CCS (3).

On retrouve principalement par ordre décroissant :

- Le gène *SF1*, altéré dans les cas pédiatriques et adultes de CCS sporadiques (98% des CCS adultes (28)) ;
- La surexpression du gène codant pour l'*IGF2* dans 84,8% des CCS (29).
- Des altérations de la voie de signalisation cellulaire Wnt- β caténine : par exemple, une mutation inactivatrice du gène *CTNNB1* identifiée dans 18,4% des cas (30) ;
- Une mutation du gène *CDKN1C* (syndrome de Beckwith Wiedemann comme *KCNQ10T* et *H19*) ;
- Une mutation germinale de *TP53* est présente dans 60 à 80% des CCS de l'enfant, 4% chez l'adulte. On retrouve une mutation de *TP53* dans 25-35% des cas de CCS sporadiques chez l'adulte (3) ;
- Un défaut du système MMR (*Mismatch Mesapariement Repair*) est une des mutations germinales retrouvée dans 3,2% des CCS et est associée

cliniquement à un syndrome de Lynch. Parmi 39 patients porteurs d'un CCS métastatique, il a été retrouvé un défaut du système MMR chez 16% d'entre eux (31).

- Les autres gènes impliqués sont ZNRF3, BUB1, PINK1 et JAG1.

La plupart de ces mutations auraient un impact en terme de pronostic, de même que les mutations portant sur les gènes *TP53*, *CTNNB1* ou encore *SF1* (30,32,33).

III. Diagnostic

1. Aspects clinico-biologiques

Le diagnostic d'un CCS est souvent posé face à des signes cliniques en lien avec la sécrétion tumorale liée au CCS (40-60% des cas) ou un syndrome tumoral (30-40% des cas). Les principales hormones sécrétées sont le cortisol (50-70%), les androgènes (20-30%), l'aldostérone (2-3% des cas) et l'œstradiol (5% des cas).

➤ Concernant le syndrome sécrétoire :

- Si une tumeur sécrète du cortisol, on observera cliniquement des signes cliniques en lien avec un syndrome de Cushing explosif : obésité centrale, répartition facio-tronculaire de la graisse, aspect en bosse de bison, atrophie cutanée, ecchymoses faciles, faiblesse musculaire voire sous plus longue imprégnation un diabète ainsi qu'une ostéoporose. Biologiquement, on peut observer un tableau d'hypokaliémie sévère et réfractaire aux thérapeutiques (34). Le diagnostic sera posé rapidement après la réalisation d'un dosage du cortisol libre urinaire (CLU) pendant 24h ainsi qu'un test de freinage minute franchement pathologique (>

5ug/dl). Les autres tests fonctionnels n'ont pas d'utilité dans le CCS car ils risqueraient de retarder la prise en charge.

- Les tumeurs avec excès d'androgènes représentent quant à elle 20 à 30% des tumeurs sécrétantes. On peut y observer un virilisme (voix rauque, alopécie), une dysménorrhée, un hirsutisme et chez l'homme une alopécie androgénique. Biologiquement, on pourra noter une élévation du Sulfate de DHEA, androsténédione et testostérone.
- Les tumeurs avec excès en œstradiol sont plus rares (5% des tumeurs fonctionnelles) et sont caractérisées par une atrophie testiculaire, des troubles de la libido et une gynécomastie chez l'Homme (25). Biologiquement, on notera une élévation de la 17-Bêta-Oestradiol.
- Enfin, il existe plus rarement des cas de tumeurs avec excès en aldostérone qui représentent quant à elles 2 à 3% des tumeurs sécrétantes. Les signes cliniques et biologiques sont classiquement une hypertension artérielle et une hypokaliémie. Des céphalées et crampes musculaires ont parfois été décrites (25). Biologiquement, on notera une élévation du rapport aldostérone/ARP.
- La présence d'un syndrome sécrétoire voire pluri sécrétoire est un élément en faveur du diagnostic d'un CCS, avec des signes cliniques parfois francs (virilisme en cas d'hyperandrogénie, syndrome de Cushing sévère en cas d'hypercorticisme) (9). La présence d'un syndrome sécrétoire semble être d'avantage retrouvé chez les femmes (surtout pour le cortisol) et chez les patients d'âges plus jeunes (4,9). Les signes cliniques associés aux CCS fonctionnels pousseraient les patients à consulter peut-être plus rapidement.

- Un syndrome tumoral (30-40% des cas) avec douleurs abdominales, nausées, vomissements, syndrome occlusif.
- En revanche, les signes classiques de malignité tumorale avec perte de poids, hyperthermie et syndrome paranéoplasiques sont rares (3). Quelques rares cas d'hypoglycémies ont été décrits pouvant être attribuée à la surexpression intratumorale d'IGF2, les autres syndromes étaient une polyglobulie et une leucocytose (15,35).

2. Imagerie :

L'imagerie morpho (TDM et IRM) – fonctionnelle (TEP-FDG) participe à la stratégie diagnostique ainsi qu'au bilan d'extension de la lésion surrénalienne.

L'analyse TDM en coupes fines offre une équivalence de performance diagnostique par rapport à l'IRM (25,32). Les CCS sont souvent de grandes tailles au diagnostic (taille médiane 11,4 cm (4-30)) (36), ont une densité à la TDM supérieure à 20UH, présentent un rehaussement hétérogène après injection, des limites floues, avec parfois des plages de calcification ou de nécrose intra lésionnelle, des adénopathies aortocave ou para-aortique témoignant d'un envahissement loco régional en faveur d'un CCS, ou encore la présence de lésions secondaires hépatiques ou pulmonaire.

En IRM, les CCS sont hypo ou iso-intenses sur les séquences T2 avec un rehaussement de contraste hétérogène après injection de Gadolinium, et un aspect iso ou hyper-intense en séquences T2 (9). La TEP 18-FDG est également utilisée dans ces indications (2,37). Un seuil de SUV relatif foie/surrénale de 1,45 a été retenu pour distinguer les lésions bénignes et malignes (38). Ce seuil donnerait une sensibilité et

une spécificité respectivement de 100% et 88% dans la distinction entre adénome et carcinome corticosurrénalien (9).

3. Stadification :

A l'issue de l'ensemble des examens cliniques, biologiques, morpho-fonctionnels, le stade tumoral pourra être défini. Deux classifications sont proposées, la classification TNM ou ENSAT (Table 2)

Table 2 : Classification des CCS (39)

Classification TNM (39)	Classification ENSAT (40)
T1, N0, M0	I
T2, N0, M0	II
T1-T2, N1, M0 T3-T4, N0-N1, M0	III
T1-T4, N0-N1, M1	IV
<p>T1 = Tumeur <5 cm sans extension extrasurrénalienne T2 = Tumeur >5cm sans extension extra surrénalienne T3 = Tumeur avec envahissement local, sans atteinte d'organes adjacents (rein, diaphragme, pancréas, foie) T4 = Tumeurs avec envahissement des organes adjacents (rein, foie, pancréas, diaphragme) ou des gros vaisseaux (veine rénale, veine cave, veine porte)</p> <p>N0 = Absence d'extension ganglionnaire régionale N1 = Présence d'une extension ganglionnaire régionale</p> <p>M0 = Absence de métastases à distance M1 = présence de métastases à distance</p>	

Les tumeurs fonctionnelles ont été retrouvées significativement associées à un stade plus avancé ENSAT III-IV plus fréquent (59,2% versus 57,1%, p=0,002) (41) alors que

les tumeurs de stade I-II représentaient 38,5% des tumeurs fonctionnelles et 38,8% des tumeurs non fonctionnelles. En revanche les tumeurs sécrétant du cortisol ne semblent pas significativement associées à un stade plus élevé. *Berruti et al. (24)* note parmi 524 cas de CCS dont 28,7% de CCS avec hypercorticisme et 8,3% avec sécrétion mixte (cortisol et androgènes), un stade III chez 62,2% des CCS avec sécrétion de cortisol versus 37,8% des CCS n'en sécrétant pas ($p=0,95$).

IV. Traitement :

La prise en charge se discute en réunion pluri disciplinaire entre spécialistes incluant endocrinologue, oncologue, anatomo-pathologiste, radiologue et chirurgien, au moins au diagnostic initial (2).

1. Chirurgie

La résection chirurgicale complète est le traitement de première intention de la plupart des CCS en particulier pour les tumeurs de stade ENSAT I et II et les stades III jugés résécables (2,3,42–44). Elle doit être effectuée dans un centre expert et par un chirurgien expérimenté en chirurgie surrénalienne (45,46).

Il a été observé dans la littérature que les tumeurs avec sécrétion de cortisol seraient significativement plus à risque de complication péri-opératoires comparativement aux tumeurs sans hypercorticisme (HR = 2,25 (IC95 : 1,04-4,88), $p=0,03$)(47), en revanche, la survenue de ces complications ne diffère pas entre les tumeurs fonctionnelles et non fonctionnelles (38,5% versus 48,5%, $p=0,39$)(41).

2. Mitotane (*Lysodren*)

Le Mitotane, ou Lysodren, insecticide DDT et d'un isomère du p, p'DDD (4,4'-dichlorodiphényldichloroéthane) autrement appelé o, p'DDD, est un inhibiteur de l'enzyme de clivage des chaînes latérales du cholestérol : p450scc (side-chain cleavage), CYP11A1, CYP11B1 (11 β -hydroxylase), CYP11B2 (18-hydroxylase, ou aldostérone synthase) et de la 3 β -hydroxystéroïde déshydrogénase dans une moindre mesure (15)(Annexe 1). C'est un inhibiteur de la stéroïdogénèse, comme le sont la métyrapone, le kétoconazole, l'osilodrostat, l'étomidate et la mifépristone. Il a une action antinéoplasique cytostatique et exerce une action anti-cortisolique en inhibant la 11- β -hydroxylase. Ce traitement est indiqué en traitement adjuvant dans les stades SGRAS $\geq 4/9$ et Ki67 >10% (3,21).

Les modalités de prise en charge et de surveillance ont été proposées par *Fassnacht et al.* en 2013 (3), reprises par l'ESE en 2018 (2) et la commission de transparence de la HAS. Les données récentes de l'essai ADIUVO semblent montrer l'absence d'intérêt du mitotane dans les stades ENSAT I, II, III opérés de résection R0 et Ki67 <10% (données soumises)(48,49). L'essai ADIUVO aura pour but de préciser la place du mitotane dans les formes plus à risque de récurrence (Stades I à III et Ki67 >10%).

3. Chimiothérapie

Lorsque le CSS se présente selon un stade ENSAT et que les traitements locorégionaux ne peuvent être proposés, une chimiothérapie sera indiquée (2,3) (Annexe 2). La polychimiothérapie composée d'Etoposide, Doxorubicine et Sels de platine (EDP) en association avec le Mitotane représente le Gold Standard en

première ligne de traitement des CCS avancés, supporté par plusieurs essais randomisés (2,50,51). L'essai de phase III, *First International Randomized Trial in Locally Advanced and Metastatic for advanced ACC (FIRM-ACT)* (52), publié en 2012 est une étude randomisée comparant la survie globale et sans progression ainsi que le taux de récurrence chez 304 patients porteurs d'un CCS avancé de stade IV (composant 99,7% de la cohorte) recevant EDP-Mitotane comparativement aux patients recevant de la Streptozotocine-Mitotane. Ses résultats montrent un effet positif du protocole EDP-Mitotane sur le taux de réponse tumorale (23,2% vs. 9,2%, $p < 0.001$) et la survie sans progression (5 mois versus 2,1 mois, HR= 0.55 (CI95% = 0.43- 0.69), $p < 0.001$) comparativement à la ligne Streptozotocine-Mitotane.

Les autres chimiothérapies proposées sont la Gemcitabine (*Gemzar*) et la Capécitabine (*Xeloda*).

4. Stratégie thérapeutique

Les stratégies thérapeutiques sont reprises par l'*ESE Clinical Practice Guidelines* (2) en 2018, et par l'*ESMO-EURACAN Guidelines Practices* en 2020(53).

4.1. Tumeur de stade ENSAT I-IV jugées résécables (Figure 3)

En cas de tumeur jugée non résécable, un traitement néo adjuvant par Sels de Platine ou Etoposide pourra être proposé (2,3) ; D'autres publications proposent d'y associer du Mitotane (3). Ensuite, en cas de tumeur de stade I à II et la plupart des stades III, c'est-à-dire la plupart des lésions T1-T4 sans envahissement d'organes secondaires, pouvant avoir une extension ganglionnaire ou non (N0-N1), une résection complète

est recommandée. Au sein de cas sélectifs de patients classés stade IV avec métastase unique, une résection complète est également proposée. Ces tumeurs sont classées selon un risque de récurrence faible ou intermédiaire (stade I et II) et élevé (stade III et IV). Une étude multicentrique européenne et plusieurs auteurs proposent une valeur seuil de 10% de l'index de prolifération Ki67 pour séparer les patients à risque faible/intermédiaire et élevé (3,4,54). Parmi ces tumeurs, il est proposé en cas de non disponibilité du Ki67 d'utiliser l'index mitotique pour la stratification du risque avec un seuil de 20 mitoses/50HPF (2). Celles ayant un Ki67<10%, (ou un index de prolifération <20 mitoses/50HPF), sont considérées à risque faible ou intermédiaire et les autres (Ki67>10% ou >20mitoses/50HPF) à risque élevée. Les stade IV sont d'emblée à haut risque indépendamment du Ki67 (3). Les données publiées et les recommandations de l'ESE sont d'entreprendre un traitement adjuvant par un inhibiteur de la stéroïdogénèse (ex : *Mitotane*) (2,54) en cas de tumeur R0 à risque élevé (Ki67>10% ou index mitotique >20 mitoses/50HPF), ou de tumeurs Rx ou R1. En effet, les données de la littérature retrouvent un risque de récurrence significativement plus élevé chez ces patients non traité comparé à ceux ayant reçu du Mitotane avec un HR = 2,79 (95% IC 1,58-4,91, p<0,001) (54). Les patients présentant une tumeur R0 de stade IV, ou de stade I-III avec un thrombus tumoral au sein de la veine cave ou avec un Ki67>30%, pourront bénéficier en traitement adjuvant d'une chimiothérapie concomitante par Sels de Platine et/ou Etoposide en association au Mitotane. Concernant le Mitotane, il existe peu de données sur son intérêt pronostique en termes de survie globale et de survie sans récurrence, chez les patients de risque faible et intermédiaire. L'essai clinique international randomisé et contrôlé ADIUV0 (49), dont l'objectif a été d'évaluer l'intérêt du Mitotane en traitement adjuvant chez les patients à risque faible ou intermédiaire, a publié ses résultats en 2021

(données soumises) et ne retrouve pas de différence significative en terme de survie sans progression entre le groupe traité par Mitotane et le groupe observationnel. Les auteurs suggèrent qu'après chirurgie, les patients porteurs d'un CCS à risque faible/intermédiaire ne sont pas systématiquement éligible à un traitement par Mitotane, et l'étude ne soutient pas son usage de routine dans cette indication.

Enfin, Les patients porteurs d'un CCS dont la résection carcinologique est Rx ou R1, un traitement adjuvant systématique par Mitotane en concomitance d'une chimiothérapie cytotoxique (3-4 cycles par Cisplatine et/ou Etoposide) pourra également être proposé, avec irradiation du lit tumoral (2,3,25). Les tumeurs de résection R2 bénéficie d'une prise en charge adaptée aux tumeurs avancées (voir 6.1.2).

Le suivi est ensuite assuré tous les 3 mois, pouvant être élargi après 2 ans de surveillance. En cas de récurrence durant le suivi, la stratégie thérapeutique est individualisée si la survie sans récurrence est inférieure à six mois. En cas de récurrence supérieure à douze mois jugée résécable, une seconde chirurgie peut être proposée. Entre six et douze mois de récurrence, la décision se fait au cas par cas (3).

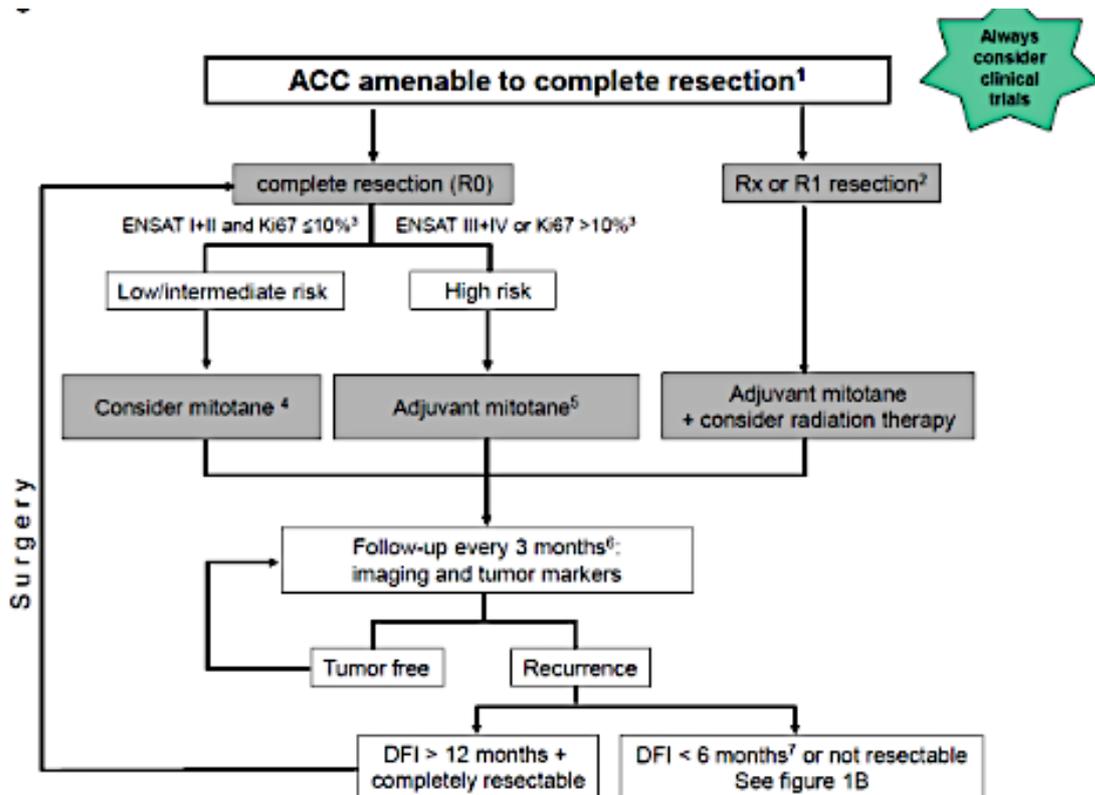


Figure 3 : Stratégie thérapeutique des patients porteur d'un CCS stade I-IV résécables selon (2,3)

4.2. Tumeurs de stade ENSAT I-IV jugées récidivantes ou avancées (Figure 4)

En cas de tumeur localement avancée jugée non accessible à une résection complète, une chirurgie de cytoréduction peut se discuter en première intention (2). Dans ces cas de figure, un traitement par Mitotane sera instauré chez les patients n'en ayant pas encore bénéficié et poursuivi chez les autres, associé dans certains cas à des traitements locaux par radiothérapie, ablation par radiofréquence, cryoablation, ou chimio embolisation. Une chimiothérapie associée se discute selon divers facteurs décisionnels tels que la localisation, la taille tumorale, les symptômes cliniques, le stade tumoral, la valeur de l'index Ki67. Certains auteurs favorisent l'utilisation de Cisplatine associée à de l'Etoposide.

Au cours du suivi qui est proposé tous les deux à trois mois, une nouvelle chirurgie doit se discuter si la maladie est stable ou en réponse partielle, en plus de la poursuite thérapeutique adjuvante. Si la maladie progresse, une chimiothérapie par Etoposide-Doxorubicine-Sels de platine sera proposée aux patients indemnes de chimiothérapie auparavant. Les patient ayant déjà reçu une chimiothérapie par EDP se verront proposer d'autres lignes thérapeutiques sur décision individuelle comme proposé par l'ESE *Clinical Practice Guidelines* (2) telles qu'une chimiothérapie par Gemcitabine (*Gemzar*) et Capécitabine (*Xeloda*), ou encore Streptozotocine (*Zanosar*) (Annexe 3).

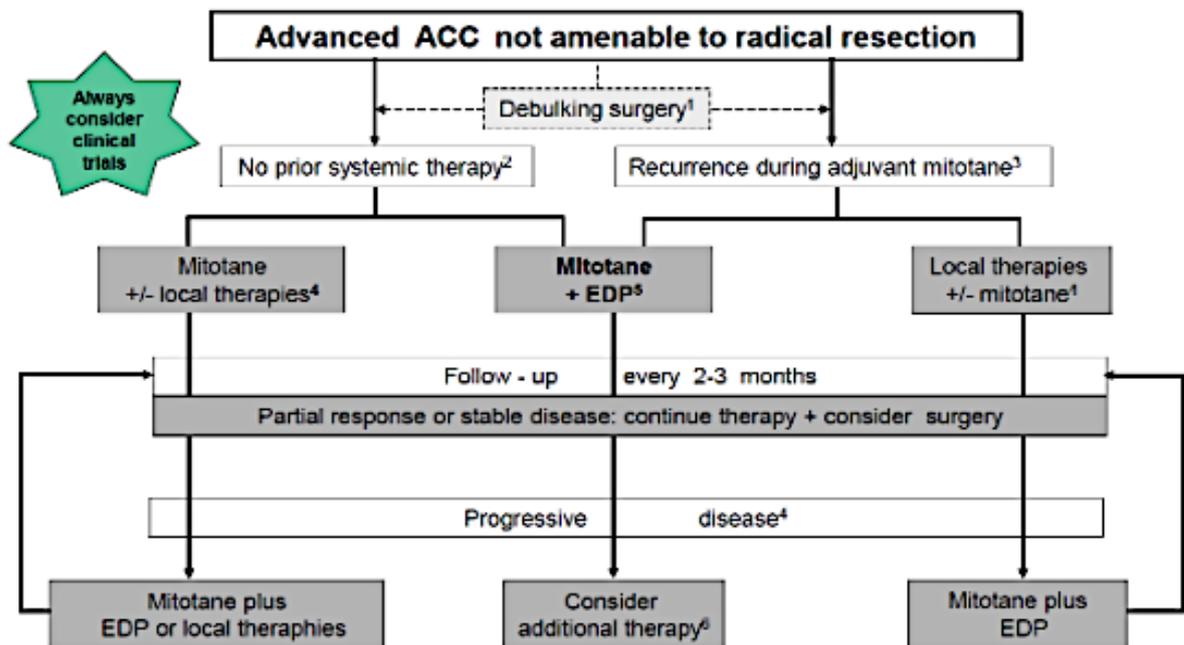


Figure 4 : Stratégie thérapeutique des patients porteur d'un CCS récidivant stade I-IV ou jugés avancés selon (2)

V. Pronostic

1. Survie globale

1.1. Ensemble des carcinomes corticosurréaliens

Le pronostic des CCS reste aujourd'hui pauvre avec une survie globale et sans progression toute caractéristiques confondues médianes respectives de 3,2 ans (2,7-4) et 1 an (0,9-1,4) (55). A 5 ans, le taux de survie global tout stade confondu est de 40% et en cas de maladie métastatique (Stade ENSAT IV) de moins de 20% (30). Les taux de survie globaux tout stade confondu à 1,2, 5 et 10 ans étaient respectivement de 77,3%, 60,2%, 43% et 31,8% (30,56).

Plusieurs facteurs pronostiques ont été identifiés (4,5,8,24,36,39,42,47) :

- Selon ENSAT, on note une survie globale médiane de 85,7% pour les stades I et II, 16,7% pour les stade III et 14% pour les stades IV. *L'ENSAT Clinical Practices Guidelines* (2) note plus précisément 82% de survie en cas de stade I, 58% en cas de stade II, 55% en cas de stade III et 18% en cas de stade IV avec métastases à distance. Le stade tumoral ENSAT est l'un des facteurs pronostiques le plus impactant (2) en matière survie spécifique à 5 ans avec des chiffres de survie de 82% (stade I), 61% (stade II), 50% (Stade III) et 13% (Stade IV) (39). Les patients présentant une tumeur de stade III-IV ont une probabilité deux fois supérieure de présenter une récurrence au cours du suivi que les tumeurs de stade précoces I-II selon un HR à 2,15 (IC95% : 1,34-3,46, p=0,002) (47).

- Le statut de résection (R0, R1, R2, Rx) : En cas de tumeur non totalement réséquée, le taux est de 10 % de survie à 5 ans (6). Cette survie globale est corrélée dans la littérature à la résection carcinologique, qui impacte fortement la survie à 5 ans retrouvée jusqu'à 62% en cas de tumeur R0, mais moins de 1 an de survie est reportée en cas de tumeur R1 ou R2 (9). La résection oncologique est également un facteur pronostique reconnu dans plusieurs publications (2,4,42,47). Le risque de récurrence est significativement plus élevé en analyse multivariée (HR = 3,42 (IC95% : 1,48-7,93), $p < 0,004$) en cas de résection R2 (42). Certaines séries obtiennent un HR à 6,22 (IC95% 1,44-26,05), $p = 0,01$, d'une résection incomplète R1-R2 sur le risque de décès au cours du suivi (4) en analyse multivariée. Enfin, en l'absence de résection chirurgicale, la probabilité de présenter un décès au cours du suivi est 4 fois plus importante qu'une chirurgie R0 (HR 4,16 (IC95%= 1,81-9,58, $p = 0,001$) (42).

Stade tumoral

En analyse uni et multivariée, les stades III et IV sont associés à un risque de récurrence plus élevé selon respectivement un HR à 6,51 (IC95% : 1,65-24,68, $p = 0,006$) et 8,10 (IC95% : 1,55-41,35, $p = 0,01$) (4). D'autres études retrouvent un risque de mortalité plus faible au sein des CCS de stade I-II comparativement aux stades III-IV (HR= 0,438 (IC95% : 0,325-0,590), $p < 0,00001$) en analyse multivariée (57). La survie globale et sans progression est significativement plus faible selon respectivement des HR à 11,31 (IC95% : 1,45-87,76, $p = 0,02$) (4) et 1,9 (IC95% : 1,44-2,71, $p < 0,001$) (8) en cas de tumeur de stade III-IV versus I-II. Il existe ainsi une cohérence dans la littérature concernant l'impact négatif d'un stade tumoral III-IV en termes de survie globale et sans récurrence en analyse multivariée.

Taille

La taille tumorale est l'un des critères pronostiques observé dans les CCS (4,57). Le risque de récurrence est corrélé à la taille tumorale en analyse univariée (HR=1,32 (IC95% : 1,12-1,64), p=0,007) et un volume tumoral ≥ 8 centimètres est péjoratif en terme de survie globale selon un HR à 3,09 (IC95% 0,77-11,49, p<0,001) (4).

Métastases et adénopathies

La localisation de la récurrence ne semble pas influencer la survie globale de manière significative (HR à 1,28 (IC95% 0,79 – 2,06, p=0,32) pour une récurrence à distance du comparativement à une récurrence locale. En revanche, une récurrence locale et à distance est significativement associée à une survie globale altérée (HR=1,58 (IC95% : 1-2,52, p=0,05) en analyse univariée (42). Les patients ne présentant pas de métastases à distance ont une survie spécifique nettement moins impactés comparé aux tumeurs avec métastases : HR=0,44 (IC95% : 0,25-0,78, p=0,004) (38). Au sein de cette même série, il n'est pas retrouvé de différence significative en termes de survie spécifique entre les tumeurs de stade ENSAT III et les tumeurs de stade IV sans métastase à distance (p=0,19). En analyse univariée, la présence d'un thrombus tumoral altèrerait également de manière significative la survie globale (HR= 1,74, p=0,04) (27).

Ki67

Le marqueur de prolifération Ki67, ou MIB1, est un autre marqueur ayant montré son intérêt pronostique sur la survie et progression (2,4,26,27). Il augmenterait significativement le risque de mortalité en cas de valeur élevée au-delà de 10% avec des HR à 2,074 (p<0,0001) concernant le risque de récurrence et 5,32 (p<0,0001) pour le risque de mortalité(27). La survie sans progression médiane des CCS est de 53,2 mois (IC95% 37,7-74,7), 31,6 mois (IC95% 21,5-48) et 9,4 mois (IC95% 7,3-13,1) en

cas de Ki67 respectivement <10%, 10-19%, ≥20% (27). Un seuil retenu de 10% dans classification du risque des CCS a été proposé. Des données sont parues en analyse multivariés retrouvant une corrélation entre le Ki67 et la récurrence selon un HR à 1,06 (p=0,009) (4).

S-GRAS

L'impact pronostique du score S-GRAS (0-9) a été évalué dans la littérature (21,22). Son score s'établit de 0 à 9 selon les données cliniques et anatomopathologiques des patients porteurs d'un CCS. Il inclue l'âge au diagnostic, la présence de symptômes à la découverte, la résection carcinologique et la valeur du marqueur Ki67. Le score a été stratifié en quatre classes, 0-1, 2-3, 4-5 et 6-9. Plus ce score est élevé, plus la probabilité de présenter une récurrence au cours du suivi est significativement élevée selon des HR respectivement à 2,8 (IC95% : 2-4), 6,4 (IC95% : 4,5-9), 11,5 (IC95% : 8,1-16,3, p<0,0001) pour les scores à 2-3, 4-5 et 6-9 comparativement aux tumeurs de score 0-1. En termes de survie sans progression, la performance de ce score a montré une supériorité par comparaison à d'autres outils tels que le stade ENSAT et au marqueur Ki67. L'index de corrélation était de 0,71 (AUC 0,30) pour le score S-GRAS, 0,67 (AUC 0,21) pour le stade ENSAT et 0,65 (AUC 0,21) pour le Ki67 (21).

Score de Weiss et index mitotique

Le score de Weiss permet de séparer les tumeurs surrenaliennes bénignes et malignes avec un seuil de 3/9(20). Son impact pronostique a été étudié au sein de larges cohortes de CCS (*German Cohort, n=319*) (27) ne retrouvant pas d'impact significatif au-delà d'un seuil médian retenu ≥5/9, en revanche il semble y avoir une tendance à la significativité pour le risque de récurrence (p=0,0638 pour la survie sans progression et p= 0,58 pour la survie globale). Au sein de cette même série, les critères associées à un risque de récurrence sont l'index mitotique>5/50HPF (p=0,0088),

<25% de cellules claires ($p=0,0049$), la présence de nécrose ($p=0,023$), une invasion capsulaire ($p=0,049$) et vasculaire ($p=0,015$). Aucun facteur n'avait impacté la survie globale de manière significative. En revanche, d'autres études notent que la présence de mitoses atypiques et une invasion capsulaire était significativement associée à une survie globale plus faible ($p<0,06$) alors que d'autres marqueurs comme le grade nucléaire, la présence de nécrose, d'invasion vasculaire ou sinusoidale, une architecture diffuse, n'ont pas été retrouvés comme altérant significativement le pronostic (58).

Marqueurs moléculaires

Le profil moléculaire en immunohistochimie de CCS a un impact sur le pronostic des CCS et pourrait être utilisé comme marqueur.

- Une forte expression de *SF1* au sein des tumeurs serait corrélée de manière significative à la survie globale et sans progression. Elles sont respectivement de 14 mois (IC95% : 9,9-18,1) et 8,8 mois (CI95% : 7,7-9,9) en cas de forte expression de *SF1*, et de 48,9 mois (IC95% 5,93-96,7) et 37,7 mois (IC95% : 9,8-65,6) en cas de faible expression de *SF1* (28).
- Une surexpression d'*IGF2* est corrélée au statut métastatique des CCS. 82,2% des CCS métastatiques ont une surexpression de *IGF2* versus 13,3% des CCS localisés. La concentration plasmatique en IGFBP-2 a été retrouvée négativement corrélée à la survie ($R^2=0,308$, $p=0,002$)(59).
- En cas d'altération de la voie Wnt- β caténine, la survie sans progression est significativement altérée (72,3% versus 34,6% à 5 ans, $p=0,019$) de même que la survie globale (110 mois versus 23 mois, $p=0,001$). Lorsqu'il existe une mutation des gènes *CTNNB1* et *APC*, l'impact sur la survie sans progression est également significatif (survie médiane = 58 mois versus 24 mois en l'absence

de mutation, $p=0,006$), mais aussi en termes de survie globale (survie médiane = 58 mois versus 24 mois, $p=0,039$)(30). Les caractéristiques des CCS avec altération de la voie Wnt- β caténine est intéressante pour expliquer leur pronostic. En effet, ces derniers sont plus fréquemment de stade IV ($p=0,01$). Sans atteindre la significativité, ces tumeurs auraient tendance à avoir une taille plus volumineuse ($p=0,09$) et à présenter un phénotype sécrétant en plus grande proportion ($p=0,06$ pour le statut sécrétant toute hormone confondue, $p=0,09$ pour le statut sécrétant du cortisol).

1.2. Sécrétion associée aux CCS : un marqueur pronostique discuté

- **Pronostic des CCS sécrétants comparé aux CCS non sécrétants :**

Il a été observé un pronostic significativement impacté en cas de tumeur sécrétante comparativement aux tumeurs non sécrétantes(36). La sécrétion liée aux CCS altère la survie globale (HR = 1,63 (IC95% 1,03-2,57, $p<0,0001$)) (36). D'autres séries retrouvent une survie globale significativement plus faible en cas de tumeur sécrétante comparativement aux tumeurs non sécrétantes (HR = 1,54 (IC95% : 1,28-1,85), $p<0,001$) ainsi qu'un survie sans progression significativement altérée (HR=1,41 (IC95% 1,09-1,82, $p<0,001$), en analyse multivariée (5). Ces résultats restent à ce jour débattus : certaines publications ne permettent pas de conclure à un impact négatif de la sécrétion sur la survie sans progression (HR = 0,88 (IC95% : 0,19-2,56), $p=0,7$ (4), HR =1,08 (IC95% 0,63-1,83, $p=0,78$ (47).

- **Pronostic des CCS sécrétant du cortisol versus non sécrétants du cortisol**

Les CCS fonctionnels avec sécrétion spécifique de cortisol auraient une survie globale et sans progression altérée, selon des HR respectifs à 1,30 (IC95% : 1,04-1,62, p=0,020) et 1, 55 (IC95% : 1,15-2,09) (24). La survie sans progression est également retrouvée altérée dans d'autres séries selon un HR à 1,43 (IC95% : 1,18-2,48) (5). En terme de survie globale, le cortisol altèrerait également de manière significative le pronostic (HR=2,33 (IC95% : 1,51-3,59), HR= 1,71 (IC95% : 1,18-2,48), p<0,001) (5,36).

Enfin, en 2018, *Vanbrabant et al.* (5) propose une méta-analyse regroupant 1523 publications sur un total de 3814 patients porteurs d'un CCS, et étudie les données de suivi chez ces patients dont les tumeurs présentent une sécrétion en excès de cortisol. Ces données sont représentées en Figure 8.

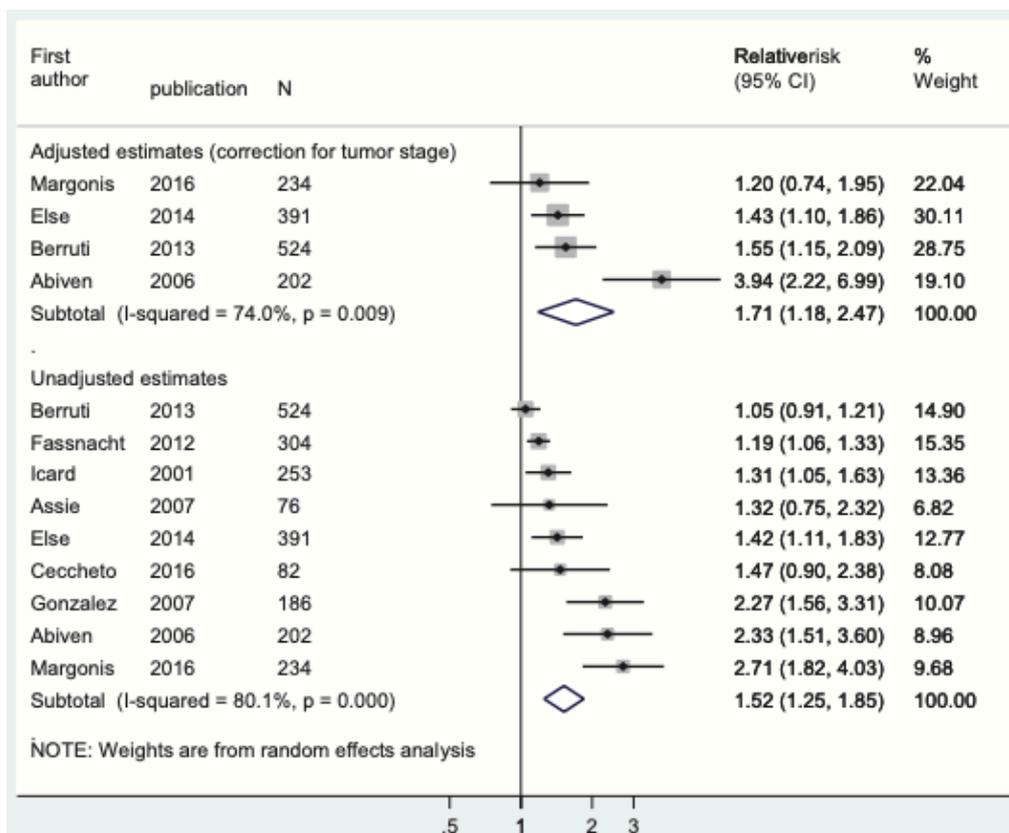


Figure 8 : données de méta-analyses sur l'impact du cortisol sur la survie globale selon (5).

1.3. Physiopathologie

1.3.1. Cortisol : immunité et statut métastatique

Il est maintenant admis de longue date qu'une exposition prolongée aux glucocorticoïdes provoque un déficit du système immunitaire humoral et cellulaire (60,61) qui expliquerait l'apparition de maladies infectieuses. Ils favoriseraient en effet la démarginalisation des polynucléaires neutrophiles ce qui augmente leurs taux respectifs mais diminuent les taux des lymphocytes T et B avec une prédominance sur la lignée CD4+ et altère les gènes de transcription des cytokines pro-inflammatoires (IL1-4, 12, GM-CSF, INF γ , TNF α). Il n'est pas connu de corrélation entre la profondeur de la lymphopénie et la durée d'exposition au cortisol (61).

1.3.2. Cortisol et microenvironnement tumoral des CCS

L'altération du microenvironnement tumoral joue un rôle essentiel dans la tumorigenèse des CCS par le biais de nombreux acteurs immunitaires qui permettent une interaction entre les cellules tumorales et leur stroma. Les lymphocytes intra tumoraux (TILs), en particulier les lymphocytes T auxiliaire CD4+, sont un élément central dans la régulation de la réponse immunitaire anti tumoral qu'il peuvent favoriser ou inhiber. Ils sont médiateurs de la production d'anticorps anti-tumoraux par les lymphocytes B ainsi que de l'action des lymphocytes T cytotoxiques (CTLs) et NK par le biais de cytokines (par exemple IL2, IFN- γ et TNF- α). Les CTLs CD3+, CD4+ et CD8+ ont un rôle dans la réponse immunitaire anti tumorale à long terme et dans le pronostic par la présentation d'antigènes tumoraux et le développement d'une immunité adaptative (62,63) Il a été démontré qu'une absence d'expression CD3+,

CD4+, CD8+ par les CTLs altère la survie globale et sans progression des CCS (pour la survie globale : $p=0,016$ (CD3+ versus CD3-), $p=0,001$ (CD4+ versus CD4-), $p=0,016$ (CD8+ versus CD8-) et pour la survie sans progression $p=0,013$ (CD3+ versus CD3-), $p=0,028$ (CD4+ versus CD4-) et $p=0,049$ (CD8+ versus CD8-) (62).

Le cortisol sécrété par le CCS impact le système immunitaire anti-tumoral et influence de ce fait la survie globale des CCS sécrétants (62,64) en inhibant l'action des lymphocytes T « helper » (CD3+, CD4+) et des CTLs (CD3+, CD8+). En effet, le taux de TILS CD3+ et CD4+ seraient significativement plus faible au sein des CCS sécrétant du cortisol (médiane 1,8 cellules/HPF versus 7,7 cellules/HPF, $p=0,0007$) comparativement aux tumeurs sans excès de cortisol. Il a été montré que leur taux est négativement corrélé à la sécrétion de cortisol sécrété par la tumeur ($\text{Phi}=-0,290$ $p=0,009$) (62). Au sein de cette même série de 146 CCS, l'excès de cortisol des CCS, indépendamment de l'expression CD4+, altère la survie globale, mais cette survie est encore plus altérée en cas de faible expression de CD4 ($p=0,004$). D'autres séries observent que parmi les CCS sécrétant peu ou pas de cortisol, les fractions intra tumorales en lymphocytes TCD8+ et NK étaient nettement plus élevées comparés aux tumeurs sécrétant du cortisol ($p=1,9.10^{-8}$) (65).

Ces études démontrent l'impact négatif de la sécrétion de cortisol sur le microenvironnement tumoral et rationalise l'idée de progression tumorale induite par une faible expression des CTLs CD3+, CD4+, CD8+ et NK au sein de ces tumeurs. La sécrétion de cortisol par les CCS est associée à des formes métastatiques plus fréquentes au diagnostic (15,4% dans les formes sécrétant du cortisol versus 8,2% dans les formes ne sécrétant pas du cortisol (47)). Cette même tendance s'observe en comparant les tumeurs sécrétantes et non sécrétantes (41,4% de patients ayant un

CCS sécrétant étaient métastatiques au diagnostic versus 21,4% dans le groupe non sécrétant ($p=0,001$) (66)).

1.4. Objectifs

L'impact pronostique de la sécrétion de cortisol par les CCS sur la survie globale est débattu. Nous avons ainsi souhaité dans notre série déterminer l'impact spécifique de la sécrétion de cortisol par les CSS sur la survie globale, ce qui représente notre objectif primaire. Nos objectifs secondaires seront de décrire les caractéristiques cliniques, biologiques, morpho-métaboliques et thérapeutiques des patients ayant une tumeur sécrétant du cortisol et d'évaluer l'impact de la sécrétion de cortisol et toute sécrétion confondue sur la survie sans progression.

PATIENTS ET METHODES

I. Type d'étude

Nous avons réalisé une étude rétrospective monocentrique au sein du centre hospitalier universitaire (CHU) de Lille. Afin d'être inclus dans l'étude, il fallait avoir plus de 18 ans et un diagnostic de CCS confirmé à l'examen anatomo-pathologique avec un score de Weiss ≥ 3 (17,20). Les patients d'âge inférieur à 18 ans ont été exclus. Déclaration CNIL numéro DEC22-256 : une lettre d'information a été envoyée aux patients vivants.

II. Recueil des données

Nous avons repris l'ensemble des patients traités consécutivement au CHU de Lille entre le 1^e janvier 2000 au 31 décembre 2020.

III. Définition des variables d'analyse

1. Données cliniques, biologiques, et morpho-fonctionnelles recueillies

Les caractéristiques générales préopératoires incluant le sexe, l'âge au diagnostic, la forme, la latéralisation tumorale, les circonstances de découvertes ont été recueillies.

Les données cliniques ainsi que la symptomatologie initiale ont intégré le travail.

Nous avons également pris en compte les données morpho-fonctionnelles évaluées par imagerie (IRM, TDM, TEP-18FDG). Le bilan biologique hormonal comprend : CLU

et Test de Nugent pour la sécrétion de cortisol, 17-OH-Progestérone, 17-Bêta-Oestradiol, androsténédione et sulfate de DHEA pour l'étude de la sécrétion d'androgènes et enfin un dosage du rapport aldostérone/ARP pour l'étude minéralocorticoïde. Un bilan hématologique initial a été effectué avec une NFS. L'instauration ou non d'un traitement fonctionnel a été incluse dans l'analyse. Ces données ont permis de définir le stade ENSAT des tumeurs (2).

La présence de métastases et/ou d'un envahissement ganglionnaire au bilan d'extension initial ainsi que la localisation des métastases font également parties de nos données préopératoires.

2. Données thérapeutiques

L'exérèse de la lésion primitive, la présence d'un thrombus tumoral per opératoire et les complications post opératoires ont été recueillies et classées selon 5 catégories : infection, hémorragie, maladie thromboembolique veineuse (EP/TVP), décompensation surrénalienne et épanchement pleural. Leur délai d'apparition a été noté (précoce et inférieure à 30 jours ou tardive). L'administration d'un traitement anti sécrétoire a été inclus, ainsi que l'administration d'un traitement adjuvant et le type de thérapie utilisée (mitotane, chimiothérapie, radiothérapie et traitements locorégionaux).

3. Histologie

La taille tumorale, le poids, le statut ganglionnaire et métastatique, la qualité de la résection oncologique (R2 pour une résection macroscopiquement incomplète, R1

pour une résection microscopiquement incomplète et R0 pour une résection complète) ont été recueillis. Nous avons intégré dans notre étude les données issues du compte rendu anatomo-pathologique telles que le marqueur de prolifération Ki67, l'index mitotique, les score de Weiss , Weiss modifié (17,39) et le score S-GRAS(21,22).

4. Suivi

La récurrence tumorale et la localisation de la récurrence lorsqu'elle est connue ainsi que le délai de récurrence ont été recueillis. Nous avons décrit la survie globale correspondant au délai entre le diagnostic et la date des dernières nouvelles, combiné à l'état final du patient, de même que la survie sans progression correspondant au délai entre le diagnostic et la récurrence. Enfin, la durée de suivi médiane a été notée.

IV. Analyse statistique

Les variables qualitatives ont été décrites en termes d'effectifs et de pourcentages. Les variables quantitatives gaussiennes ont été décrites en termes de moyenne et d'écart-type et les variables quantitatives non gaussiennes en termes de médiane et d'intervalle interquartiles. La normalité des distributions a été vérifiée graphiquement et testée à l'aide du test de Shapiro-Wilk. La survie globale et la survie sans progression ont été estimées avec la méthode de Kaplan Meier.

Les caractéristiques des patients ont été comparées, selon le caractère sécrétant ou non (puis selon la sécrétion ou non de cortisol), à l'aide d'un test du Chi-deux pour les variables qualitatives (ou d'un test exact de Fisher lorsque les conditions d'utilisation n'étaient pas remplies), à l'aide d'un test t de Student pour les variables quantitatives

gaussiennes, et à l'aide d'un test U de Mann-Whitney pour les variables quantitatives non gaussiennes. La recherche des facteurs pronostiques de survie globale et sans progression a été effectuée avec des modèles de Cox. Les hazards ratio et leur intervalle de confiance à 95% ont été estimés à partir du modèle de Cox. L'hypothèse des risques proportionnels a été vérifiée à partir des résidus de Schoenfeld. La log-linéarité des variables quantitatives a été vérifiée à partir des résidus cumulés de Martingale.

L'impact de la sécrétion sur les complications ainsi que l'impact du cortisol sur le statut métastatique ont été analysés à l'aide de modèles de régression logistique. Les tailles d'effets associées à la sécrétion et au cortisol ont été exprimées par les odds ratio et leur intervalle de confiance à 95%. La corrélation entre le poids de la tumeur et la valeur de CLU a été évaluée à l'aide du coefficient de corrélation de Spearman.

Des tests bilatéraux ont été réalisés avec un niveau de significativité de 5%. Les analyses statistiques ont été effectuées à l'aide du logiciel SAS (SAS Institute version 9.4).

RESULTATS

I. Caractéristiques de la population générale (Tableau 1)

Notre base de données est composée de 156 patients ayant bénéficié d'une surrenalectomie pour CCS entre mai 1966 et décembre 2020.

Entre le 1^{er} janvier 2000 et le 31 décembre 2020, 82 patients ont été pris en charge au CHU de Lille pour un CSS. Parmi ces 82 patients, on notait une prédominance féminine (sex ratio femme/homme = 1,8), d'âge médian de 50,83 ans (IQ : 38.33 - 63.76) et principalement d'origine sporadique (97,6%, 1 patient avec un syndrome de Lynch et un autre avec un syndrome de Li Fraumeni). Le diagnostic du CCS était posé de manière incidentelle chez 35,4% des patients, suite à des symptômes en lien avec une hypersécrétion hormonale chez 28% ou un syndrome tumoral dans 30,5% des cas. Parmi ces 82 patients, 58 patients (70,7%) présentaient une tumeur sécrétante, principalement de cortisol chez 46 patients (56,1%), des androgènes (17-OH progestérone, androsténédione et sulfate de DHEA) chez 33 patients (40,2%), avec une sécrétion mixte cortisol androgènes dans 28% des cas et isolée dans 12,1% des cas, de l'aldostérone chez 11 patients (7,3%).

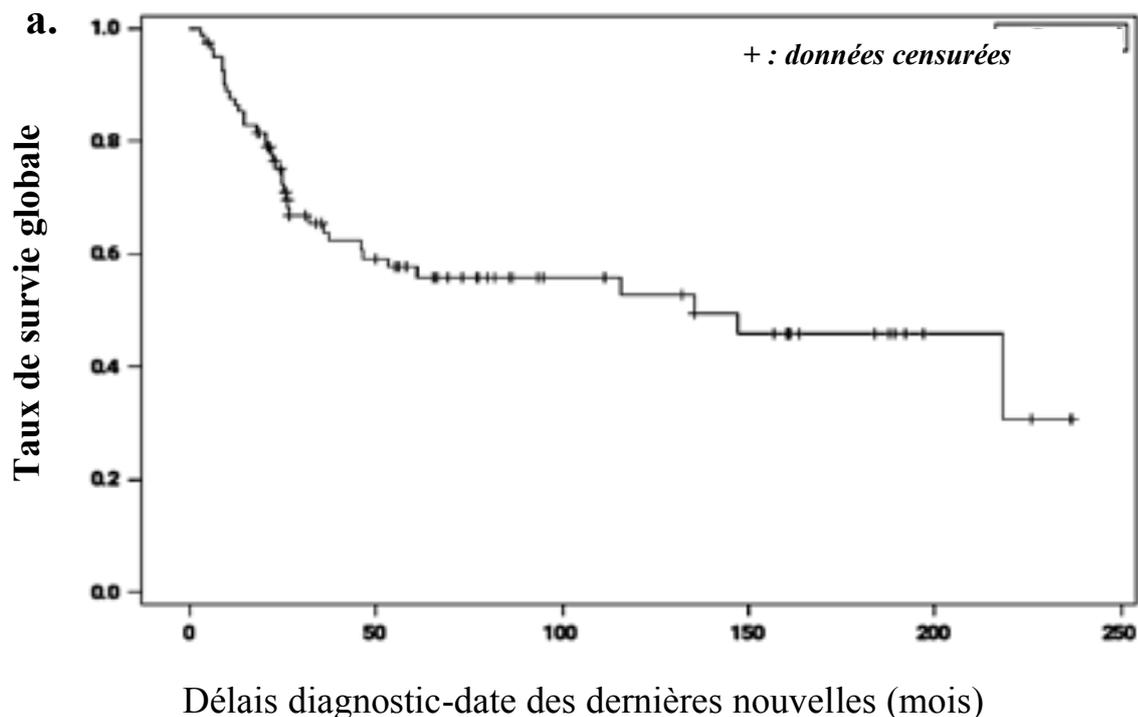
Sur le plan clinique, l'IMC médian des patients était de 27,6kg/m² (IQ24-32). Concernant la stadification ENSAT, 8 patients (9,8%) avaient un CCS de stade I, 36 patients (43,9%) avait un CCS de stade II, 24 patients (29,2%) avaient un CCS de stade III et 14 patients (17,1%) avaient un CCS de stade IV. Concernant la classification TNM des CCS, 8 patients (9,8%) avaient un CCS classé T1, 42 patients (51,2%) avaient un CCS classé T2, 19 patients (23,2%) avaient un CCS classé T3 et 13 patients (15,9%) avaient un CCS classé T4. Concernant l'atteinte ganglionnaire

loco régionale, 8 patients (9,8%) avaient un CCS classé N1, 62 patients (75,6%) avaient un CCS classé N0 et 12 patients (14,6%) avaient un CCS classé Nx. Enfin, concernant le statut métastatique, 14 patients (17%) avaient un CCS classé M1 et 68 patients (82,9%) avaient un CCS classé M0.

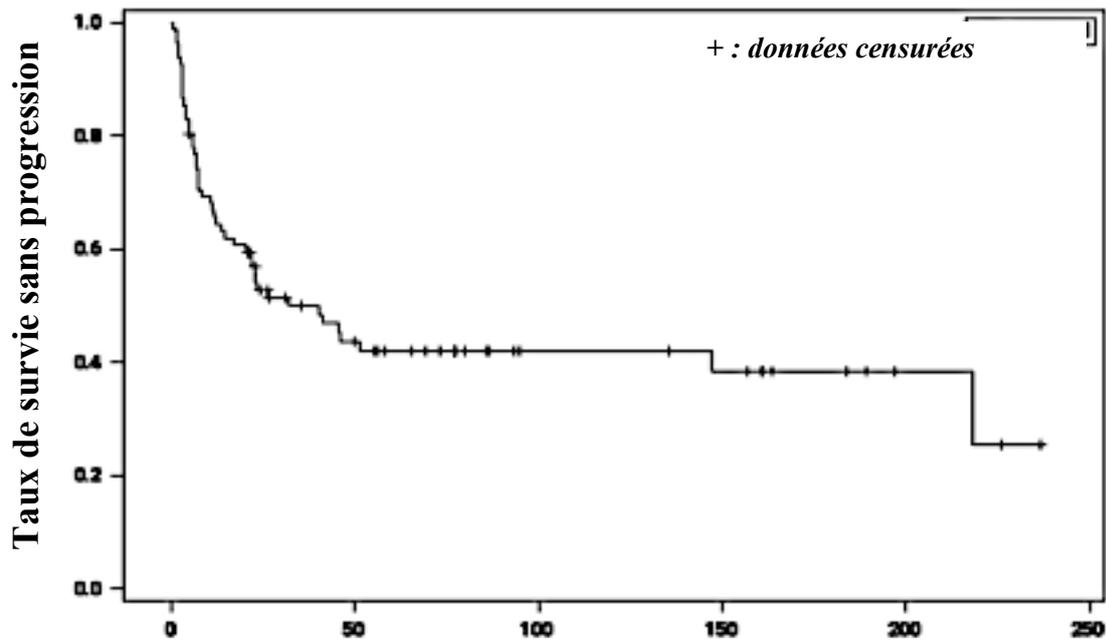
Histologiquement, la taille tumorale médiane de notre série tumorale était de 9,25 centimètres (IQ 6,5-13). Environ un quart des CCS étaient classés Weiss 7/9 (24,4%). 26 patients (32,9%) avaient un score entre 3/9 et 6/9 et 6 patients (7,6%) entre 7/9 et 9/9. Le score S-GRAS était inférieur ou égal à 3/9 chez 48 patients (60,7%).

Biologiquement, parmi les 62 patients avec des données disponibles, le NLR médian était à 2.77 (IQ 1.80 - 4.92), le taux de PNN médian à 4550 (IQ 3100- 6800) et des lymphocytes 1551 (IQ 1300- 2200).

La survie globale médiane est de de 3 ans (IQ 1,7-7,7) dans notre population générale. La survie sans progression médiane de la maladie de 1,9 ans (IQ 0,6-6). Les données de suivi sont représentées en *Figure 9*.



b.



c. Délais diagnostic-date des dernières nouvelles (mois)

	1 an	3 ans	5 ans	10 ans
Taux de survie globale (%)	87,6	63,9	57,6	52,7
Taux de survie sans progression (%)	65,6	50	42	42
Taux de récurrence (%)	34,3	49,9	57,8	57,8

Figure 9. Courbes selon Kaplan Meier de survie globale (a) et survie sans progression (b) des CCS de l'ensemble de la cohorte, ainsi que les taux de survie (c).

II. Caractéristiques des patients sécrétant ou non des hormones (Tableau

1)

Au sein du groupe de patients présentant une tumeur sécrétante, quasiment trois quarts des sujets sont des femmes (72,4% versus 45,8%, $p=0,022$) alors que la différence de sexe est moins prononcée dans le groupes des tumeurs non fonctionnelles composées d'hommes en majorité à 54,2%. Dans notre étude, ce ratio est porté à 2,6. L'âge médian à la découverte des tumeurs fonctionnelles n'est pas significativement plus élevé qu'au sein des tumeurs non fonctionnelles (52 ans vs 46,3 ans, $p=0,27$). Les tumeurs non sécrétantes étaient révélées de manière incidentelle dans 62,5% des cas. Le motif de diagnostic des tumeurs sécrétantes était un ou

plusieurs signes associés au syndrome sécrétoire dans 39,7% des cas et un syndrome tumoral dans 31% des cas.

La taille médiane des tumeurs sécrétantes était plus élevée que celles des tumeurs non sécrétantes, 10,2cm (IQ 6,5-14) versus 7 cm (IQ 6-11), $p=0,035$. Les données cliniques notent un phénotype de patients globalement en surpoids avec un IMC médian supérieur (Kg/m^2) de 27,9 (IQ 23,5-33) chez les patients sécrétants et 26,6 (IQ 24,70-32, $p=0,043$) chez les patients non sécrétants. Les tumeurs sécrétantes ont un poids tumoral médian plus élevé mais qui ne diffère pas de manière significative (372 grammes (IQ 140-1040), versus 183 grammes (IQ 108-430), $p=0,14$), ce qui peut s'expliquer par des poids parfois extrêmes chez nos patients et une étendue importante de valeurs (de 44 grammes à 4 kg).

Concernant le stade ENSAT, une grande partie des tumeurs non sécrétantes (83,3%) étaient classées ENSAT I et II, alors que les tumeurs sécrétantes étaient en majorité classées ENSAT III et IV (58,6%), $p=0,002$. Les tumeurs sécrétantes ne présentaient pas plus souvent une extension ganglionnaire que les tumeurs non sécrétantes (10,3% versus 8,3% $p=1,00$) mais étaient d'avantage métastatiques (22,4% versus 4,2%, $p=0,056$) avec tendance à la significativité, contrairement aux CCS non sécrétants. Les métastases des tumeurs sécrétantes étaient principalement situées au niveau hépatique (12,3%) et pulmonaire (14%). La sécrétion est à risque de développer des complications post opératoires selon un OR = 7,76 (IC95% 1,66-36,18), $p<0,009$.

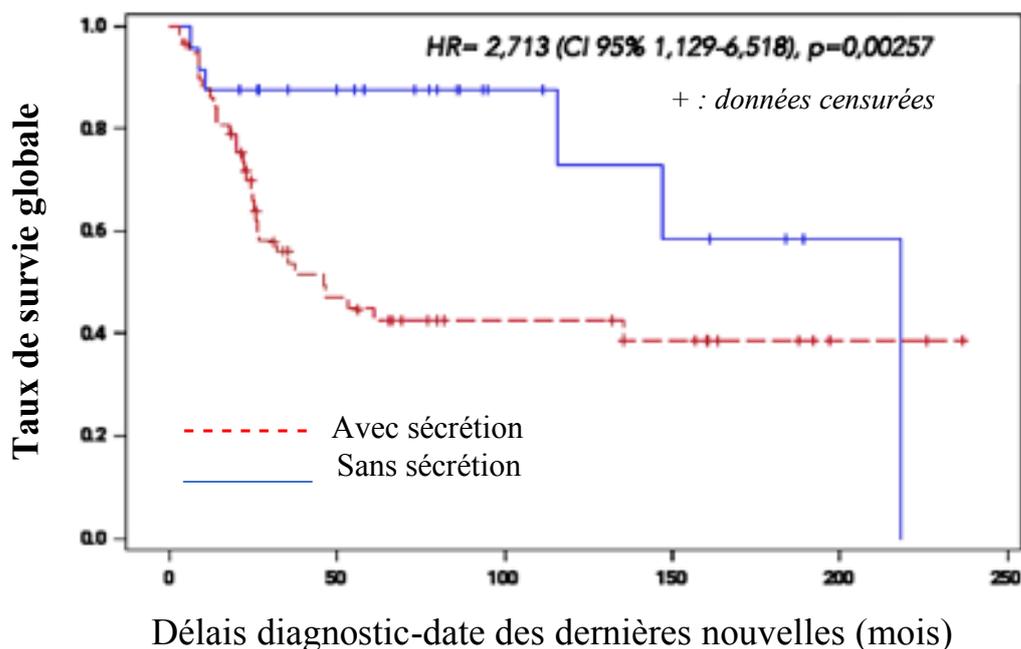
Sur le plan histologique, la résection oncologique des CCS sécrétants ne montrait pas de différence (15,5% versus 4,2%, $p=0,49$), avec un score de Weiss médian significativement plus élevé de 7/9 (IQ 5-7) versus 5/9 (IQ 3,50-5) pour les tumeurs non fonctionnelles ($p<0,001$). 79,1% des CCS non fonctionnels avaient un score S-GRAS inférieur ou égal à 2/9 versus 34,5% des CCS fonctionnels ($p<0,001$). Le Ki67

est aussi significativement plus faible chez les non sécrétants (médiane de 6,50% (3-10), versus 20% (6-30), $p < 0,001$). L'index mitotique médian est retrouvé nettement supérieur au sein des tumeurs fonctionnelles : 31,5 (IQ 14-52) versus 8 (IQ6-17), $p < 0,001$. Sur le plan biologique, l'étude retrouve un NLR significativement supérieur dans le groupe sécrétant : 3,27 (IQ= 2,07-5,78) versus 1,69 (IQ0,97-2,80), $p = 0,001$.

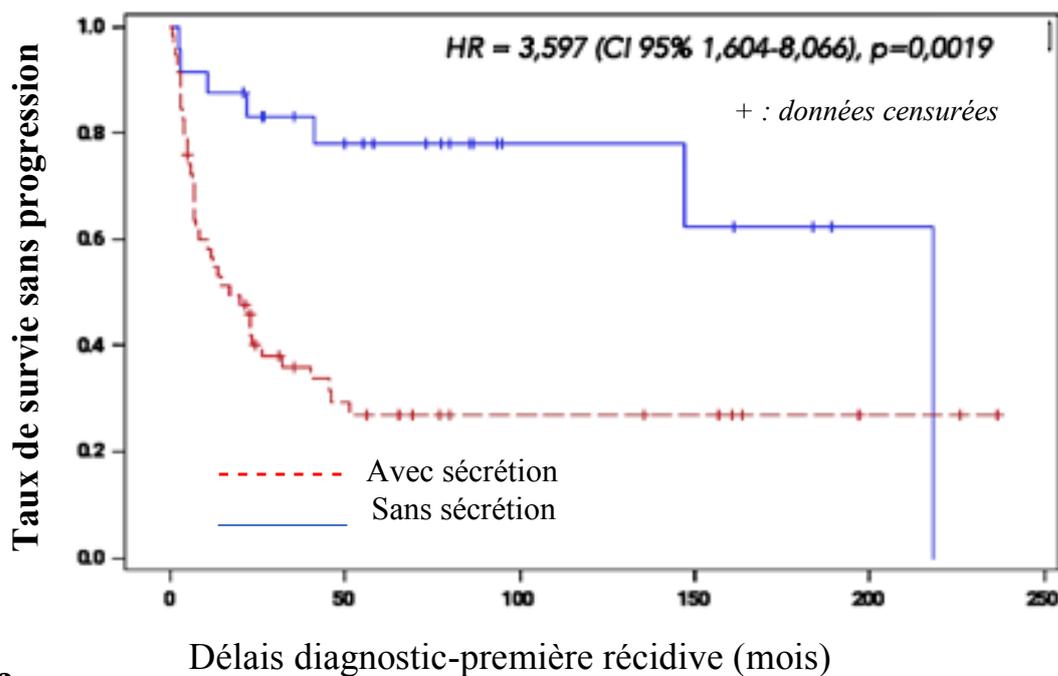
Les tumeurs sécrétantes présentaient plus de complications post opératoires que les tumeurs non sécrétantes (41,4% versus 8,3%), $p = 0,009$.

La survie sans progression est nettement inférieure parmi les patients ayant une tumeur sécrétante avec une survie médiane de 1,3 ans (IQ3 0,4- 3,8) versus 5,4 ans pour les tumeurs non sécrétantes (IQ3 2,1-7,7). La survie globale médiane suit une même tendance, étant de 2,4 ans (IQ3 1,7-6,3) pour le groupe sécrétant et de 6,4 ans (IQ3 2,6-9,3) pour le groupe non sécrétant. Il existe une différence statistique avec une survie globale et sans progression significativement plus faible au sein du groupe de tumeurs sécrétantes par rapport aux tumeurs non sécrétantes, selon des HR respectivement à 2,7 ($p < 0,05$) et 3,6 ($p < 0,05$). Les données de suivi sont représentées en *Figure 10*.

a.



b.



c.

	1 an	3 ans	5 ans	10 ans
Taux de survie globale (%)				
Sécrétants	87,7	53,7	44,7	42,4
Non sécrétants	87,5	87,5	87,5	72,9
Taux de survie sans progression (%)				
Sécrétants	56,4	35,9	26,9	26,9
Non sécrétants	87,5	83,1	77,9	77,9
Taux de récurrence (%)				
Sécrétants	43,5	64	73	73
Non sécrétants	12,5	16,8	22	22

Figure 10. Courbes selon Kaplan Meier de survie globale (a) et survie sans progression (b) entre les CCS sécrétants et non sécrétants, ainsi que les taux de survie (c) au sein des deux groupes.

Tableau 1. Caractéristiques des CCS dans la population générale

	Population totale (n=82)	Tumeurs non sécrétantes (n=24)	Tumeurs sécrétantes (n=58)	p
PREOPERATOIRE				
Femme	53/82 (64.6)	11/24 (45,8)	42/58 (72,4)	0,022
Age (années)	50.83 (38.33 ; 63.76) *	46.31 (38.77 ; 57.80) *	52.08 (37.46 ; 65.43) *	0,27
Forme				
Sporadique	80/82 (97.6)	23/24 (95.8)	57/58 (98.3)	
Syndrome de Lynch	1/82 (1.2)	1/24 (4.2)	0/58 (0.0)	
Li-Fraumeni	1/82 (1.2)	0/24 (0.0)	1/58 (1.7)	
Circonstances de découverte				
Sécrétion hormonale	23/82 (28.0)	0/24 (0.0)	23/58 (39.7)	
Syndrome tumoral	25/82 (30.5)	7/24 (29.2)	18/58 (31.0)	
Incidentalome	29/82 (35.4)	15/24 (62.5)	14/58 (24.1)	
Syndrome tumoral et sécrétion hormonale	5/82 (6.1)	2/24 (8.3)	3/58 (5.2)	
Sécrétion hormonale				
Cortisol	46/82 (56.1)	-	46/58 (79.3)	
Cortisol + androgènes	23/82 (28)	-	23/82 (28)	
Androgènes	33/82 (40.2)	-	33/58 (56.9)	
Aldostérone	11/82 (13.4)	-	11/58 (19.0)	
Œstradiol	6/82 (7.3)	-	6/58 (10.3)	
IMC (kg/m²) (Données manquantes=8)	27.60 (24.00 ; 32.00) *	26.65 (24.70 ; 32.00) *	27.95 (23.60 ; 33.00) *	0,043

Kaliémie (mmol/l) (Données manquantes=9)	4.00 (3.70 ; 4.20) *	4.10 (3.90 ; 4.20) *	4.00 (3.55 ; 4.20) *
Statut OMS (Données manquantes=4)			
OMS0	61/78 (78.2)	17/23 (73.9)	44/55 (80.0)
OMS1	14/78 (17.9)	4/23 (17.4)	10/55 (18.2)
OMS2	3/78 (3.8)	2/23 (8.7)	1/55 (1.8)
HTA (Données manquantes=5)	43/77 (55.8)	9/22 (40.9)	34/55 (61.8)
Traitement anti-HTA (Données manquantes=5)			
Monothérapie	19/77 (24.7)	6/22 (27.3)	13/55 (23.6)
Bithérapie	13/77 (16.9)	2/22 (9.1)	11/55 (20.0)
Trithérapie	7/77 (9.1)	0/22 (0.0)	7/55 (12.7)
Quadrithérapie	1/77 (1.3)	0/22 (0.0)	1/55 (1.8)
Dénutrition (Données manquantes=5)			
Modérée	18/77 (23.4)	3/23 (13.0)	15/54 (27.8)
Sévère	6/77 (7.8)	0/23 (0.0)	6/54 (11.1)
Symptômes cliniques (Données manquantes=5)			
Douleur abdominale	26/77 (33.8)	7/23 (30.4)	19/54 (35.2)
Masse palpable	11/77 (14.3)	5/23 (21.7)	6/54 (11.1)
OMI	13/77 (16.9)	0/23 (0.0)	13/54 (24.1)
Imagerie métabolique (Données manquantes=32)			
SUVmax	14.25 (8.50 ; 23.30) *	11.05 (7.35 ; 32.70) *	14.95 (8.70 ; 23.00) *
Biologie initiale (Données manquantes=20)			

Lymphocytes (mm3)	1551 (1300 ; 2200) *	1800 (1500 ; 2700) *	1450 (1200 ; 2000) *	
Neutrophiles (mm3)	4550 (3100 ; 6800) *	3400 (3000 ; 4900) *	4900 (3600 ; 7250) *	
Rapport Neutrophiles/Lymphocytes	2.77 (1.80 ; 4.92) *	1.69 (0.97 ; 2.80) *	3.27 (2.07 ; 5.78) *	0,001
TVP (Données manquantes=5)	1/77 (1.3)	0/23 (0.0)	1/54 (1.9)	
Anticoagulation préventive (Données manquantes=9)	33/73 (45.2)	2/21 (9.5)	31/52 (59.6)	
Stade ENSAT				0,002
Stade I	8/82 (9.8)	2/24 (8.3)	6/58 (10.3)	
Stade II	36/82 (43.9)	18/24 (75.0)	18/58 (31.0)	
Stade III	24/82 (29.2)	3/24 (12.5)	21/58 (36.2)	
Stade IV	14/82 (17.1)	1/24 (4.2)	13/58 (22.4)	
CHIRURGIE				
Exérèse primitif	82/82 (100.0)	24/24 (100.0)	58/58 (100.0)	
Thrombus tumoral	7/82 (8.5)	0/24 (0.0)	7/58 (12.1)	
Rupture tumorale	12/82 (14.6)	3/24 (12.5)	9/58 (15.5)	
Complications	26/82 (31.7)	2/24 (8.3)	24/58 (41.4)	0,009
ANATOMO PATHOLOGIE				
Taille (mm)	92.50 (65.00 ; 130.0) *	70.00 (60.00 ; 110.0) *	102.5 (65.00 ; 140.0) *	0,035
Poids (g) (Données manquantes=6)	349 (133-660) *	183 (108-441) *	372 (140-1040) *	0,14
Statut TNM				
T1	8/82 (9.8)	2/24 (8.3)	6/58 (10.3)	

T2	42/82 (51.2)	19/24 (79.2)	23/58 (39.7)	1.00
T3	19/82 (23.2)	2/24 (8.3)	17/58 (29.3)	
T4	13/82 (15.9)	1/24 (4.2)	12/58 (20.7)	
N0	62/82 (75.6)	19/24 (79.2)	43/58 (74.1)	0,056
N1	8/82 (9.8)	2/24 (8.3)	6/58 (10.3)	
Nx	12/82 (14.6)	3/24 (12.5)	9/58 (15.5)	
M0	68/82 (82.9)	23/24 (95.8)	45/58 (77.5)	
M1	14/82 (17.0)	1/24 (4.2)	13/58 (22.4)	
Site métastatique (Données manquantes=1)				
Hépatique	7/81 (8.6)	0/24 (0.0)	7/57 (12.3)	<0,001
Pulmonaire	9/81 (11.1)	1/24 (4.2)	8/57 (14.0)	
Cérébrale	1/81 (1.2)	0/24 (0.0)	1/57 (1.8)	
Carcinose péritonéale	2/81 (2.5)	0/24 (0.0)	2/57 (3.5)	
Osseux	2/81 (2.5)	0/24 (0.0)	2/57 (3.5)	
Score de Weiss				
3	10/82 (12.2)	6/24 (25.0)	4/58 (6.9)	<0,001
4	10/82 (12.2)	5/24 (20.8)	5/58 (8.6)	
5	13/82 (15.9)	7/24 (29.2)	6/58 (10.3)	
6	15/82 (18.3)	4/24 (16.7)	11/58 (19.0)	
7	20/82 (24.4)	1/24 (4.2)	19/58 (32.8)	
8	7/82 (8.5)	0/24 (0.0)	7/58 (12.1)	
9	7/82 (8.5)	1/24 (4.2)	6/58 (10.3)	

S-GRAS Score (Données manquantes=3)				<0,001
0	6/79 (7.6)	5/24 (20.8)	1/55 (1.8)	
1	20/79 (25.3)	8/24 (33.3)	12/55 (21.8)	
2	12/79 (15.2)	6/24 (25)	6/55 (10.9)	
3	10/79 (12.7)	2/24 (8.3)	7/55 (12.7)	
4	7/79 (8.9)	1/24 (4.1)	6/55 (10.9)	
5	10/79 (12.7)	0/24 (0.0)	11/55 (20.0)	
6	8/79 (10.1)	0/24 (0.0)	8/55 (14.5)	
7	3/79 (3.8)	1/24 (4.1)	2/55 (3.6)	
8	2/79 (2.5)	1/24 (4.1)	1/55 (1.8)	
9	1/79 (1.3)	0/24 (0.0)	1/55 (1.8)	
Index mitotique (/50HPF) (Données manquantes=7)	20.00 (8.00 ; 40.00) *	8.00 (6.00 ; 17.00) *	31.50 (14.00 ; 51.00) *	<0,001
Ki67 (Données manquantes=19)	13.50 (5.00 ; 24.50) *	6.50 (3.00 ; 10.00) *	20.00 (6.00 ; 30.00) *	<0,001
Résection carcinologique				0,49
R0	70/82 (85.4)	22/24 (91.7)	48/58 (82.8)	
R1	10/82 (12.2)	1/24 (4.2)	9/58 (15.5)	
R2	2/82 (2.4)	1/24 (4.2)	1/58 (1.7)	
SUIVI				
Récidive	42/82 (51.2)	4/24 (16.7)	38/58 (65.5)	
Survie sans progression (jours)	697.0 (210.0 ; 2190) *	1966 (795.0 ; 2830) *	474.5 (149.0 ; 1369) *	
Survie globale (jours)	1097 (638.0 ; 2809) *	2359 (932.5 ; 3404) *	865.0 (605.0 ; 2303) *	

Décès	37/82 (45.1)	6/24 (25.0)	31/58 (53.4)
Cause de décès (Données manquantes=49)			
Aspécifique	7/33 (21.2)	3/6 (50.0)	4/27 (14.8)
Spécifique	26/33 (78.8)	3/6 (50.0)	23/27 (85.2)
Durée de suivi (jours)	1097 (654- 2850) *	2358 (932,5-3403) *	865 (605-2303) *

**Valeur médiane et interquartiles*

III. Caractéristiques clinico-biologiques des patients avec sécrétion de cortisol (Tableau 2)

Près de trois quarts des sujets ayant un CCS avec excès de cortisol étaient des femmes (73,9%). Elles sont plus nombreuses au sein de CCS sécrétant du cortisol ($p=0,047$). L'âge ne semble pas différer au sein des deux groupes bien que l'excès de cortisol soit en faveur d'un diagnostic légèrement plus précoce ($p=0,55$). Toutes les tumeurs avec excès de cortisol sont sporadiques et une symptomatologie clinique en lien avec l'hypersécrétion hormonale révèle la maladie dans près de la moitié de notre série de CCS avec hypercorticisme (47,8%), alors qu'au contraire la moitié des tumeurs sans hypercorticisme sont révélées sous la forme d'un incidentalome (52,8%). La sécrétion était double chez 30 patients (65,2% des cas), 23 patients sécrétaient du cortisol et des androgènes (50% des cas), 9 patients sécrétaient de l'aldostérone avec le cortisol (19,6%) et 6 patients sécrétaient de l'œstradiol avec le cortisol (13% des cas).

Chez 46 patients sécrétant du cortisol, un syndrome de Cushing était présent chez 27 d'entre eux (61,4%). Les principaux signes cliniques du syndrome de Cushing reportés étaient des troubles cutanés pour la moitié d'entre eux (50%), un comblement des CSCL chez 21 patients (48,8%), un aspect en bosse de bison chez 20 patients (46,5%) et une amyotrophie chez 14 patients (32,6%). Une hypertension artérielle était plus fréquente en cas de sécrétion de cortisol (chez 30 cas (68,2%), $p=0,012$), justifiant une trithérapie chez 6 d'entre eux (13,6%). 18 patients sécrétant du cortisol présentaient une dénutrition (30,9% versus 18,1% dans le groupe sans sécrétion de cortisol). Des OMI étaient observés chez 12 patients (27,9%), avec un IMC médian significativement

plus élevé (28,55kg/m² (IQ 24,03-35,5)) comparativement aux patients ne sécrétant pas de cortisol (26,65kg/m²(IQ23,65-29,35), p=0,043).

Les données morphologiques retrouvent un hyper métabolisme majoré mais non significatif au sein des CCS avec excès de cortisol comparativement à ceux qui n'en avaient pas en TEP-18FDG (SUVmax médian 15,6 (IQ 7-23) versus 12,5 (IQ8,6-25,5), p=0,97). On notait un stade ENSAT plus avancés dans les formes sécrétantes du cortisol versus non sécrétant du cortisol (Stade III-IV chez 58,7% des patients versus 30,5%, p= 0,012). Les patients sécrétant du cortisol étaient plus souvent métastatiques au diagnostic (23,9% versus 8,3%) avec tendance à la significativité (p=0,074). Les plus fréquentes localisations étaient hépatiques et pulmonaires chez 13 patients (28,9% des cas) : 6 d'entre eux avaient des métastases hépatique (13,3%) versus 1 patient ne sécrétant pas de cortisol (2,8%), et 7 cas avaient des métastases pulmonaires (15,6%) versus 2 patients ne sécrétant pas de cortisol (5,6%). La sécrétion de cortisol ne montre pas de risque significativement majoré d'une présentation métastatique (OR à 3,46 (IC95% : 0,86-13,49), p=0,074). Les CSS sécrétant du cortisol étaient de taille médiane similaire (10,3 cm (IQ 65-140) versus 77,5 (IQ62,5,5-117,5), p=0,16) et de poids plus élevé (poids médian à 364g (IQ 140-1040 versus 200 (125-270), p=0,57).

La majorité des CCS avec excès de cortisol avait un score S-GRAS à 5/9 (25%) dont une plus faible proportion de score 1 et 2 par rapport au groupe sans excès de cortisol (p=0,001). Un score de Weiss en majorité à 7/9 (32,6%) vs 5/9 (22,2%) respectivement (p=0,006) pour les CCS avec et sans excès de cortisol. Une résection tumorale R1 était retrouvée chez 17,4% des patients comparé à 5,6% des CCS sans excès de cortisol, tandis que les tumeurs sans excès de cortisol étaient de résection complète R0 dans 91,7% des cas. Les tumeurs sécrétant du cortisol avaient une valeur de Ki67

médiane significativement plus élevée (20% (IQ 7-30) versus 8% (IQ 3-12), $p=0,005$), avec une même tendance concernant l'index mitotique médian (32/50HPF (IQ16-50) versus 11/50HPF (IQ 7-30), $p=0,006$). La présence d'un excès de cortisol est en faveur d'une prévalence plus importante de complications post opératoires (43,5% versus 16,7%, $p=0,01$). Parmi ces patients ayant présenté une complication post opératoire, le CLU médian (x fois la normale) était de 1 (IQ 1-2,14) retrouvé identique aux patients n'ayant pas présenté de complications. Les patients avec sécrétion de cortisol étaient plus souvent hypertendus (68,2% versus 39,4%, $p=0,012$).

Sur le plan biologique, le CLU médian des patients avec sécrétion de cortisol était à 2,31 fois la normale et la valeur du Nugent était à 8,62 fois la normale. Le NLR médian était significativement plus élevé chez les patients sécrétant du cortisol (3,43 (IQ 2-7,43) versus 2,16 (IQ3 = 1,11-3,06), $p=0,004$). Les plus représentées étaient les complications infectieuses précoces (15,2%), puis hémorragiques (13%). Hypercorticisme. Trois patients du groupe avec excès de cortisol ont présenté une EP post opératoire (6,5%), seulement un seul patient du groupe sans hypercorticisme (2,7%). Le traitement de la sécrétion s'est effectué par administration d'un traitement fonctionnel dans 95,4% des cas d'hypercorticisme (nous pouvons supposer à 4-5% une mauvaise tolérance ayant rapidement conduit à l'arrêt du traitement ou une contre-indication à son instauration), à l'aide de kétoconazole, mitotane, métopirone et osilodrostat dans respectivement 40,9%, 29,5%, 20,5% et 4,5% des cas. 18 patients étaient traités en monothérapie (39,1%), 6 en bithérapie (13%) et 2 en trithérapie (4,3%). Enfin, 18 patients sécrétant du cortisol ont bénéficié d'une chimiothérapie en traitement adjuvant (39,1%) contre 8 patients ne sécrétant pas de cortisol (17,3%).

Les tumeurs sécrétant du cortisol ne semblent pas présenter plus de rupture tumorale ($p=0,65$). Sous réserve de données manquantes (20), les patients ayant bénéficié

d'une première chirurgie palliative ne sont pas plus composés de CSS avec excès de cortisol ($p=0,069$) même si une tendance est observée.

Tableau 2. Caractéristiques des patients selon la présence d'un hypercorticisme

	CCS avec excès de cortisol (n=46)	CCS sans excès de cortisol (n=36)	p
PREOPERATOIRE			
Femme	34/46 (73,9)	19/36 (57,2)	0,047
Age (années)	50.69 (37.46 ; 66.00) *	50.83 (38.77 ; 61.55) *	0,55
Forme			
Sporadique	46/46 (100.0)	34/36 (94.4)	
Syndrome de Lynch	0/46 (0.0)	1/36 (2.8)	
Li-Fraumeni	0/46 (0.0)	1/36 (2.8)	
Circonstances de découverte			
Sécrétion hormonale	22/46 (47.8)	1/36 (2.8)	
Syndrome tumoral	13/46 (28.3)	12/36 (33.3)	
Incidentalome	10/46 (21.7)	19/36 (52.8)	
Syndrome tumoral et sécrétion hormonale	1/46 (2.2)	4/36 (11.1)	
IMC (kg/m²) (Données manquantes=8)	28.55 (24.03 ; 35.50) *	26.65 (23.65 ; 29.35) *	0,043
Kaliémie (mmol/l)	3.80 (3.50 ; 4.20) *	4.10 (3.90 ; 4.20) *	
HTA (Données manquantes=5)	30/44 (68.2)	13/33 (39.4)	0,012
Traitement anti-HTA (Données manquantes=5)			
Monothérapie	11/44 (25.0)	8/33 (24.2)	
Bithérapie	10/44 (22.7)	3/33 (9.1)	
Trithérapie	6/44 (13.6)	1/33 (3.0)	
Quadrithérapie	1/44 (2.3)	0/33 (0.0)	
Dénutrition (Données manquantes=5)			
Modérée	13/44 (29.5)	5/33 (15.2)	

Sévère	5/44 (11.4)	1/33 (3.0)	
Symptômes cliniques (Données manquantes=6)			
Douleur abdominale	14/43 (32.6)	12/34 (35.3)	
Masse palpable	4/43 (9.3)	7/34 (20.6)	
OMI	12/43 (27.9)	1/34 (2.9)	
Syndrome de Cushing	27/44 (61.4)	-	
Buffalo neck	20/43 (46.5)	-	
Comblement des CSCL	21/43 (48.8)	-	
Troubles cutanés	22/44 (50.0)	-	
Amyotrophie	14/43 (32.6)	-	
Hirsutisme	15/43 (34.9)	2/34 (5.9)	
Acné	2/42 (4.8)	1/34 (2.9)	
Gynécomastie	2/42 (4.8)	-	
TVP (Données manquantes=5)	1/43 (2.3)	0/34 (0.0)	
Stade ENSAT			0,012
Stade I	6/46 (13.0)	2/36 (5.6)	
Stade II	13/46 (28.3)	23/36 (63.9)	
Stade III	16/46 (34.7)	8/36 (22.2)	
Stade IV	11/46 (23.9)	3/36 (8.3)	
Imagerie métabolique (Données manquantes=32)			0,97
SUVmax	15.60 (7.00 ; 23.00) *	12.50 (8.60 ; 25.25) *	
Hématologie (Données manquantes=20)			
Lymphocytes (mm3)	1500 (1000 ; 2000) *	1800 (1400 ; 2566) *	
Neutrophiles (mm3)	6000 (3100 ; 8400) *	3900 (3100 ; 4900) *	

Rapport Neutrophiles/Lymphocytes	3.43 (2.00 ; 7.43) *	2.16 (1.11 ; 3.06) *	0,004
Hormonologie			
CLU (xN) (Données manquantes=11)	2.31 (1.00 ; 7.14)	-	
Cortisol Nugent (xN) (Données manquantes=17)	8.62 (3.20 ; 12.25)	-	
CHIRURGIE			
Exérèse primitif	46/46 (100.0)	36/36 (100.0)	
Thrombus tumoral	6/46 (13.0)	1/36 (2.8)	
Rupture tumorale	6/46 (13.0)	6/36 (16.7)	0,65
Complications	20/46 (43.5)	6/36 (16.7)	0,010
Infection			
Précoce (<30j)	7/46 (15.2)	1/36 (2.8)	
Tardive (>30j)	4/46 (8.7)	1/36 (2.8)	
Hémorragie			
Précoce (<30j)	6/46 (13.0)	3/36 (8.3)	
Tardive (>30j)	1/46 (2.2)	0/36 (0.0)	
EP/TVP			
Précoce (<30j)	2/46 (4.3)	1/36 (2.8)	
Tardive (>30j)	1/46 (2.2)	0/36 (0.0)	
Épanchement pleural			
Précoce (<30j)	3/46 (6.5)	1/36 (2.8)	
Tardive (>30j)	1/46 (2.2)	0/36 (0.0)	
Décompensation surrénalienne	2/46 (4.3)	0/36 (0.0)	
ANATOMO PATHOLOGIE			
Taille (mm)	102.5 (65.00 ; 140.0) *	77.50 (62.50 ; 117.5) *	0,16

Poids (g) (Données manquantes=6)	364 (140-1040) *	200 (125-570) *	0,57
Statut métastatique			0,074
M0	35/46 (76.0)	33/36 (91.7)	
M1	11/46 (23.9)	3/36 (8.3)	
Sites métastatique			
Hépatique	6/45 (13.3)	1/36 (2.8)	
Pulmonaire	7/45 (15.6)	2/36 (5.6)	
Cérébral	0/36 (0.0)	1/45 (2.2)	
Carcinose péritonéale	1/36 (2.8)	1/45 (2.2)	
Osseux	0/36 (0.0)	2/45 (4.4)	
Score de Weiss			0,006
3	4/46 (8.7)	6/36 (16.7)	
4	3/46 (6.5)	7/36 (19.4)	
5	5/46 (10.9)	8/36 (22.2)	
6	9/46 (19.6)	6/36 (16.7)	
7	15/46 (32.6)	5/36 (13.9)	
8	6/46 (13.0)	1/36 (2.8)	
9	4/46 (8.7)	3/36 (8.3)	
S-GRAS Score (Données manquantes=3)			0,001
0	1/44 (2.2)	5/35 (14.2)	
1	8/44 (18.1)	12/35 (34.2)	
2	5/44(11.3)	7/35 (20.0)	
3	5/44 (11.3)	4/35 (11.4)	
4	5/44 (11.3)	2/35 (5.7)	
5	11/44 (25)	0/35 (0.0)	

6	5/44 (11.3)	3/35 (8.5)	
7	2/44 (4.5)	1/35 (2.8)	
8	1/44 (2.2)	1/35 (2.8)	
9	1/44 (2.2)	0/35 (0.0)	
Index mitotique (/50HPF) Données manquantes=7)	32.00 (16.00 ; 50.00) *	11.00 (7.00 ; 30.00) *	0,006
Ki67 (Données manquantes=19)	20.00 (7.00 ; 30.00) *	8.00 (3.00 ; 12.00) *	0,005
Résection carcinologique			
R0	37/46 (80.4)	33/36 (91.7)	
R1	8/46 (17.4)	2/36 (5.6)	
R2	1/46 (2.2)	1/36 (2.8)	

*Médiane et valeurs interquartile

IV. Pronostic

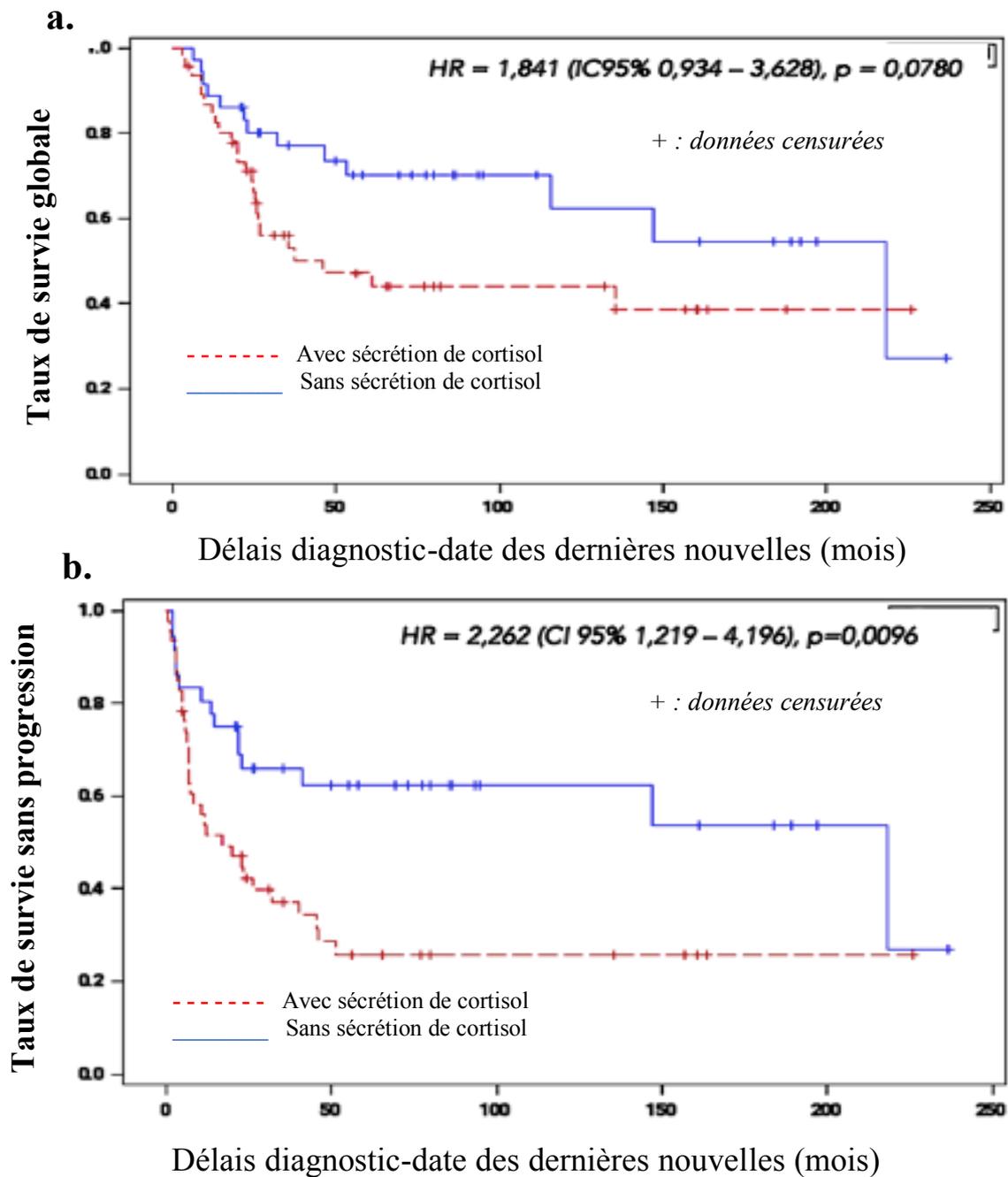
1. Survie globale

Parmi les patients avec un CCS sécrétant du cortisol, la médiane de survie globale médiane était de 2,2 ans (IQ3 : 1,5-6,3) comparé à 5,2 ans (IQ3 : 2-9,3) ($p=0,07$).

Les données de survie globale sont représentées en *Figure 11a*. sous la forme d'une courbe de Kaplan Meier. Les taux de survie globale et sans progression dans chaque groupe à 1, 3, 5 et 10 ans sont représentée en *Figure 11c*.

2. Survie sans progression

La survie médiane avec absence d'évolution de la maladie sous forme d'au moins une récurrence est de 1,2 ans (IQ3 0,4-3,6) au sein des patients avec hypercorticisme, et de 3,7 ans (IQ3 1,5-7,4 ans) chez les patients n'ayant pas d'excès de cortisol. La survie sans progression est analysée significativement plus faible au profit des tumeurs sans excès de cortisol selon un HR à 2,26 ($p<0,05$). Les données de survie sans progression sont représentées en *Figure 11b*. sous la forme d'une courbe de Kaplan Meier. Les taux de survie globale et sans progression dans chaque groupe à 1, 3, 5 et 10 ans sont représentée en *Figure 11c*.



c.

	1 an	3 ans	5 ans	10 ans
Taux de survie globale (%)				
Avec excès de cortisol	87	53	47,2	44
Sans excès de cortisol	88,9	77	70,1	62,3
Taux de survie sans progression (%)				
Avec excès de cortisol	53,7	37,1	25,7	25,7
Sans excès de cortisol	80,5	66	62,5	62,5
Taux de récurrence (%)				
Avec excès de cortisol	46,3	62,9	74,3	74,3
Sans excès de cortisol	19,4	34	37,4	37,4

Figure 11 : Courbes selon Kaplan Meier de survie globale (a) et sans progression (b) comparativement entre les tumeurs avec et sans excès de cortisol, ainsi que les taux de survie (c) de chaque groupe.

3. Pronostic de la cohorte globale

Les données de notre analyse univariée retrouvent un impact significatif sur la survie globale et sans progression des score histopronostiques tels que le score de Weiss, l'index mitotique (respectivement $p < 0,001$, $p = 0,002$ pour la survie globale et $p < 0,001$ pour la survie sans progression). La qualité de la résection oncologique impacte également le pronostic ($p < 0,001$ pour la survie globale et sans progression). Enfin, l'étude du S-GRAS score retrouve une survie globale et sans progression significativement altérée (HR respectivement à 1,80 (IC95% 1,50-2,16) et 1,76 (IC95% 1,51-2,04), $p < 0,001$). Les données morpho-fonctionnelles retrouvent une survie significativement altérée en cas de stade III-IV (respectivement $p < 0,001$ pour la survie globale et sans progression) et de $SUV_{max} > 10$ à la TEP-FDG (respectivement $p = 0,08$ pour la survie globale et $p = 0,028$ pour la survie sans progression). Le stade TNM était également un élément influençant le pronostic de manière significative pour les statuts T, N et M avec respectivement pour la survie globale et sans progression $p < 0,001$, $p = 0,014$, $p < 0,001$ et $p < 0,001$, $p = 0,006$ et $p < 0,001$). La présence de métastases au diagnostic est associée à un risque de mortalité et de récurrence plus important (HR respectifs à 4,27 (IC95% 2,09-8,74) et 3,99 (IC95% 2,11-7,53), $p < 0,001$). La taille altère la survie globale et sans progression de notre cohorte ($p = 0,016$ et $p < 0,001$ en analyse continue).

Sur le plan clinique, la sécrétion de cortisol altère significativement la survie sans progression (HR = 3,60 (IC95% 1,60-8,07), $p = 0,002$) mais aussi la survie globale avec une tendance à la significativité (HR = 2,71, (IC95% 1,13-6,52), $p = 0,078$). D'un point de vue sécrétoire, nous avons constaté un impact négatif et significatif de la sécrétion d'androgène avec un risque majoré comparativement à une sécrétion de cortisol (respectivement HR = 1,95 (IC95% 1,02-3,72), $p = 0,044$ pour la survie globale et 2,64

(IC95%1,48-4,71), $p=0,001$ pour la survie sans progression). Nous n'avons pas mis en évidence de différence significative en terme pronostic en considérant la sécrétion tumorale d'aldostérone ($p=0,28$ pour la survie globale et $p=0,13$ pour la survie sans progression) et le sexe ($p=0,52$ pour la survie globale et $p=0,65$ pour la survie sans progression), même si la tendance permet de discuter une influence du sexe masculin sur la mortalité globale et la récurrence. L'âge semble associé à une mortalité plus importante mais n'est pas significativement à risque de développer plus de récurrences ($p=0,007$ pour la survie globale et $0,13$ pour la survie sans progression).

D'un point de vue opératoire, la présence de complications post opératoires était associée à une survie globale et sans progression significativement altérée (respectivement $p=0,003$ et $p<0,001$) de même qu'une rupture tumorale ($p=0,037$ et $p=0,026$).

Il est intéressant de constater que le mode de découverte incidentel est protecteur sur la survie globale et sans progression ($p=0,033$ et $p=0,002$ respectivement).

Sur le plan biologique, un CLU élevé était associé à une survie globale et sans progression altérée (HR = 2,54 (IC95% 1,25-5,17), $p=0,007$ et 3,27 (IC95%1,62-6,56), $p<0,001$ respectivement). Cette tendance significative se retrouve dans l'analyse du NLR (HR respectifs à 6,73 (IC95% 2,82-16,03) et 5,86 (IC95% 2,88-11,93), $p<0,001$).

Au niveau thérapeutique, il n'a pas été retrouvé d'impact significatif d'un traitement par mitotane sur la survie globale ($p=0,12$), en revanche, ce traitement diminue le risque de récurrence (HR = 3,27 (IC95% 1,62-6,56), $p<0,001$).

Les données sont synthétisées dans le Tableau 3.

Tableau 3. Facteurs pronostiques de notre population totale en analyse univariée (n=82)

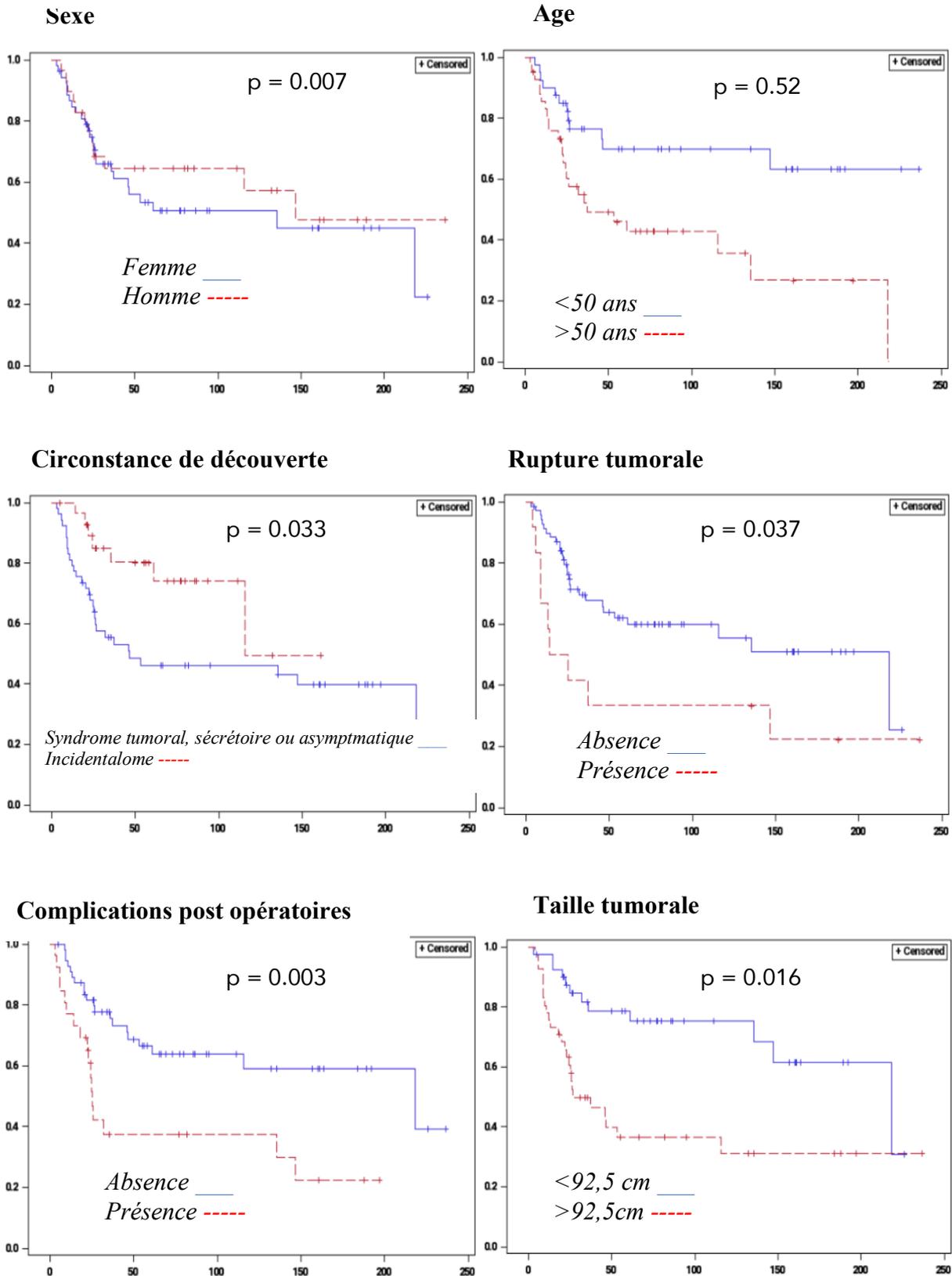
	Survie globale	p	Survie sans progression	p
Sécrétion	HR = 2.71 [1.13 ; 6.52]	p = 0.026	HR = 3.60 [1.60 ; 8.07]	p = 0.002
Cortisol	HR = 1.84 [0.93 ; 3.63]	p = 0.078	HR = 2.26 [1.22 ; 4.20]	p = 0.01
Androgène	HR = 1.95 [1.02 ; 3.72]	p = 0.044	HR = 2.64 [1.48 ; 4.71]	p = 0.001
Aldostérone	HR = 1.63 [0.67 ; 3.95]	p = 0.28	HR = 1.83 [0.85 ; 3.94]	p = 0.13
Sexe	HR = 0.80 [0.40 ; 1.59]	p = 0.52	HR = 0.87 [0.48 ; 1.58]	p = 0.65
Age > 50 ans	HR = 2.63 [1.31 ; 5.27]	p = 0.007	HR = 1.54 [0.86 ; 2.75]	p = 0.15
Incidentalome	HR = 0.40 [0.18 ; 0.93]	p = 0.033	HR = 0.32 [0.16 ; 0.67]	p = 0.002
Rupture tumorale	HR = 2.25 [1.05 ; 4.82]	p = 0.037	HR = 2.23 [1.10 ; 4.52]	p = 0.026
Complications	HR = 2.68 [1.39 ; 5.19]	p = 0.003	HR = 2.29 [1.27 ; 4.15]	p = 0.006
Taille	HR = 1.01 [1.00 ; 1.01]	p = 0.016	HR = 1.01 [1.00 ; 1.01]	p < 0.001
Statut TNM				
T	HR = 5.34 [2.67 ; 10.65]	p < 0.001	HR = 6.69 [3.62 ; 12.36]	p < 0.001
N	HR = 2.53 [1.21 ; 5.29]	p = 0.014	HR = 2.47 [1.30 ; 4.71]	p = 0.006
M	HR = 4.27 [2.09 ; 8.74]	p < 0.001	HR = 3.99 [2.11 ; 7.53]	p < 0.001
Résection R1-R2	HR = 3.62 [1.73 ; 7.58]	p < 0.001	HR = 4.47 [2.21 ; 9.01]	p < 0.001
Weiss >6	HR = 3.77 [1.91 ; 7.43]	p < 0.001	HR = 3.65 [2.03 ; 6.57]	p < 0.001
Mitose_50_HPF>10	HR = 5.39 [1.88 ; 15.44]	p = 0.002	HR = 6.92 [2.69 ; 17.82]	p < 0.001
Ki67>10 (19)*	HR = 6.58 [1.96 ; 22.14]	p = 0.002	HR = 6.41 [2.45 ; 16.73]	p < 0.001
ENSAT III-IV	HR = 5.82 [2.78 ; 12.19]	p<0.001	HR = 6.10 [3.21 ; 11.60]	p < 0.001
SUV >10 (32)*	HR = 2.98 [0.86 ; 10.24]	p = 0.08	HR = 3.00 [1.13 ; 7.99]	p = 0.028
CLU >1N (11)*	HR = 2.54 [1.25 ; 5.17]	p = 0.01	HR = 2.79 [1.49 ; 5.23]	p = 0.001
Nugent >2,77N (17)*	HR = 3.03 [1.36 ; 6.78]	p = 0.007	HR = 3.27 [1.62 ; 6.56]	p < 0.001
NLR* (20)*	HR = 6.73 [2.83 ; 16.03]	p < 0.001	HR = 5.86 [2.88 ; 11.93]	p < 0.001
Mitotane	HR = 2.30 [0.80 ; 6.63]	p = 0.12	HR = 3.40 [1.20 ; 9.63]	p = 0.021
S_GRAS (19)*	HR = 1.80 [1.50 ; 2.16]	p < 0.001	HR = 1.76 [1.51 ; 2.04]	p < 0.001

*(X) = nombre de données manquantes/82.

Figure 12 : Courbes de survie selon Kaplan Meier regroupant l'ensemble des facteurs pronostiques ayant un impact significatif sur la survie globale (A.) et sans progression (B.), en analyse univariée, $p < 0,05$

A.

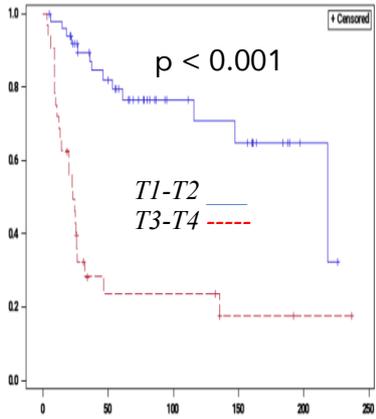
Taux de survie globale



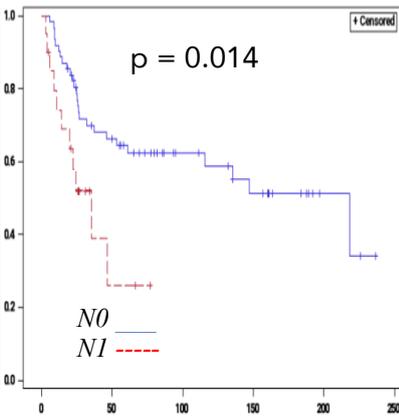
Délais diagnostique - date des dernières nouvelles

Taux de survie globale

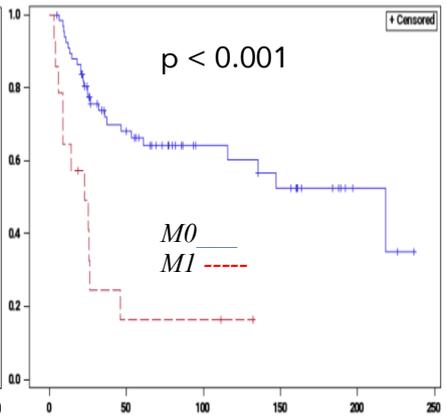
Statut T



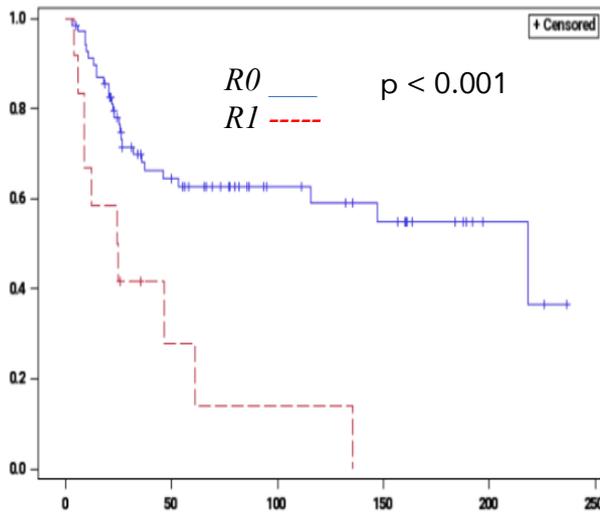
Statut N



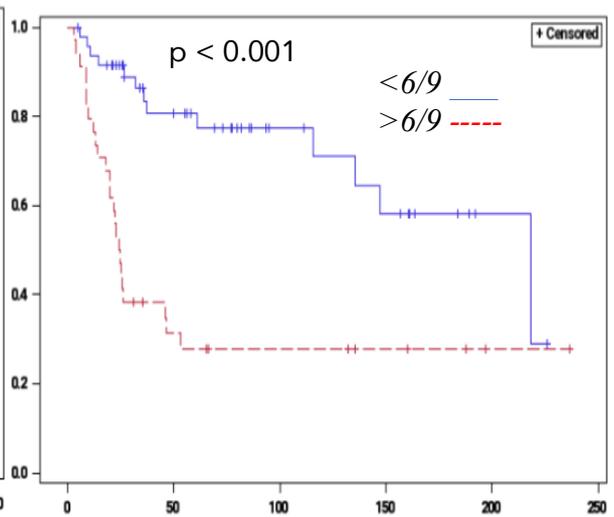
Statut M



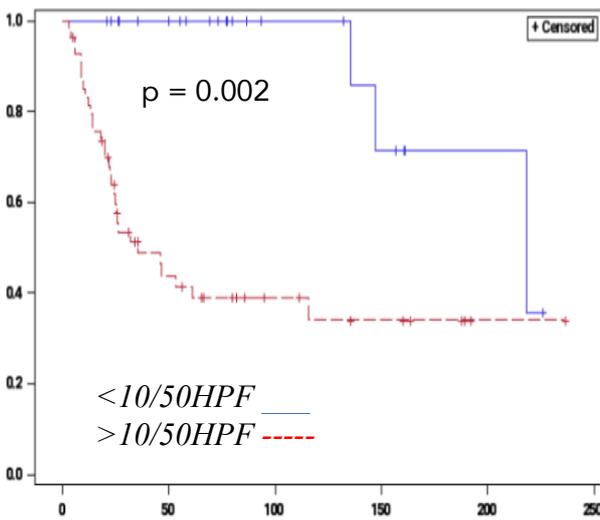
Résection oncologique



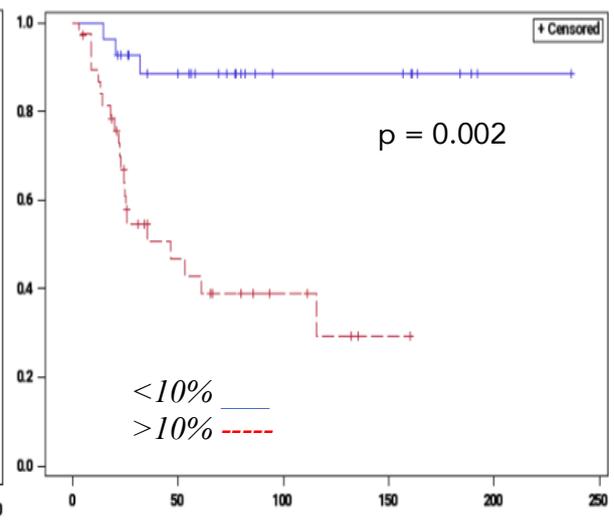
Score de Weiss



Index mitotique

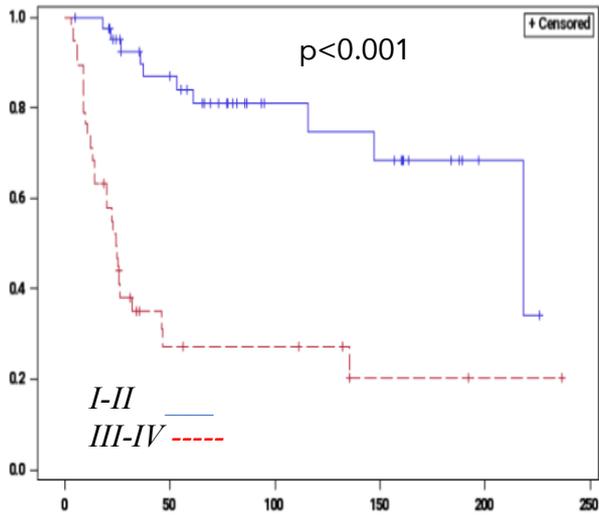


Ki67

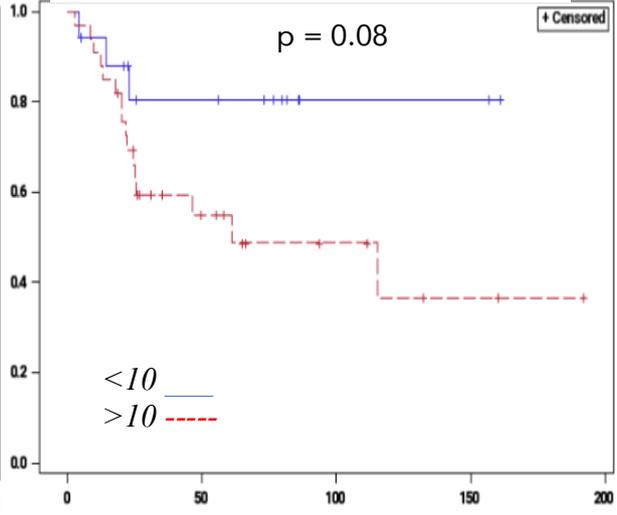


Délais diagnostic - date des dernières nouvelles

Stade ENSAT

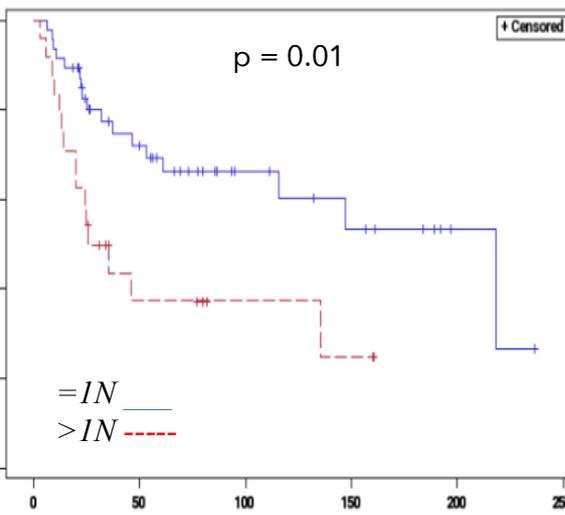


SUV primitif

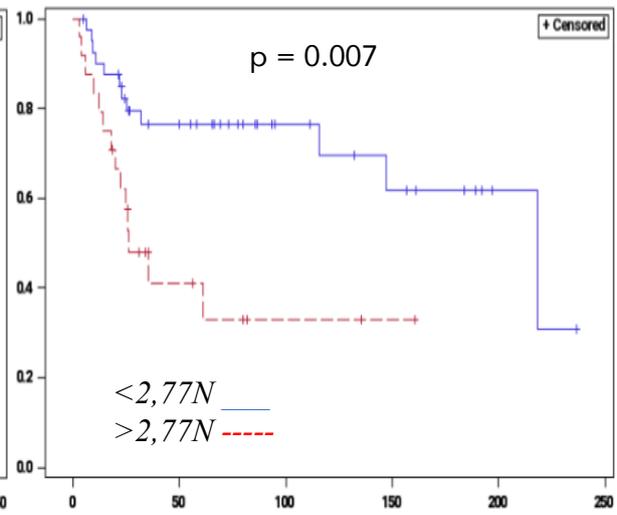


Taux de survie globale

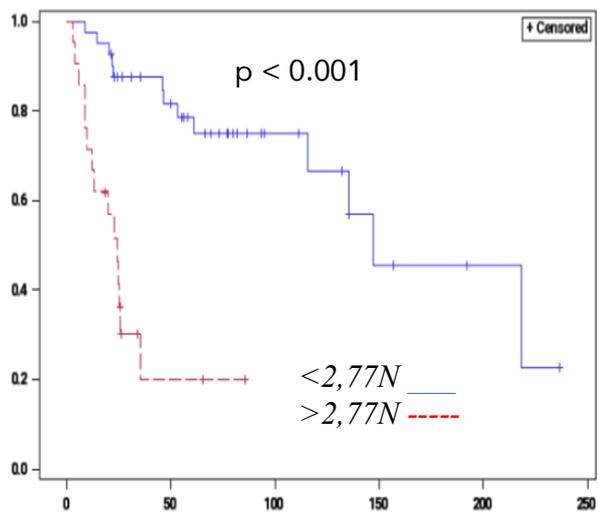
Cortisol Libre Urinaire



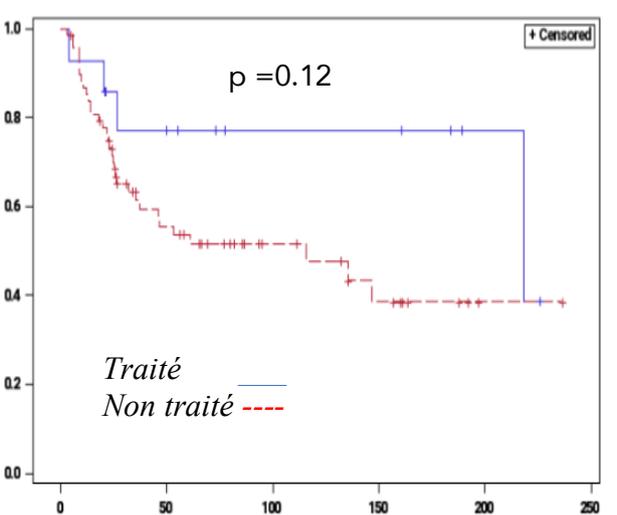
Cortisol Nugent



NLR



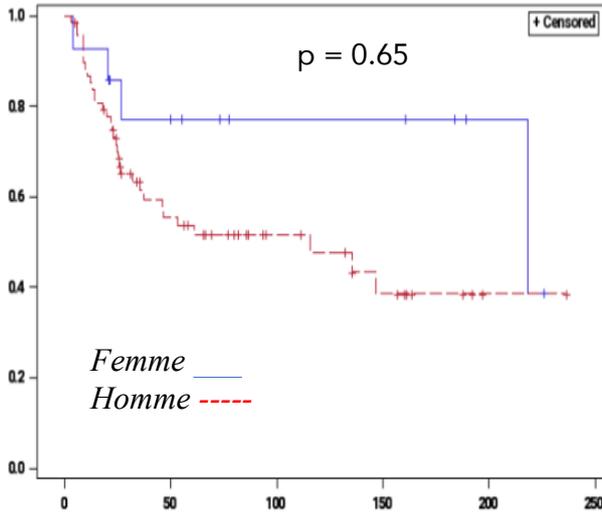
Mitotane



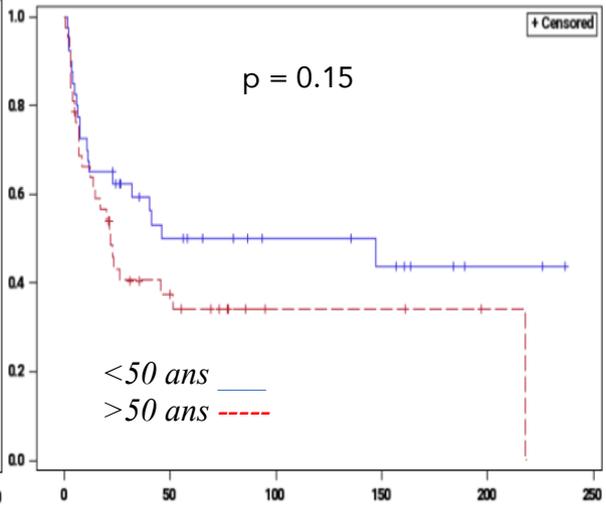
Délais diagnostic - date des dernières nouvelles

B.

Sexe

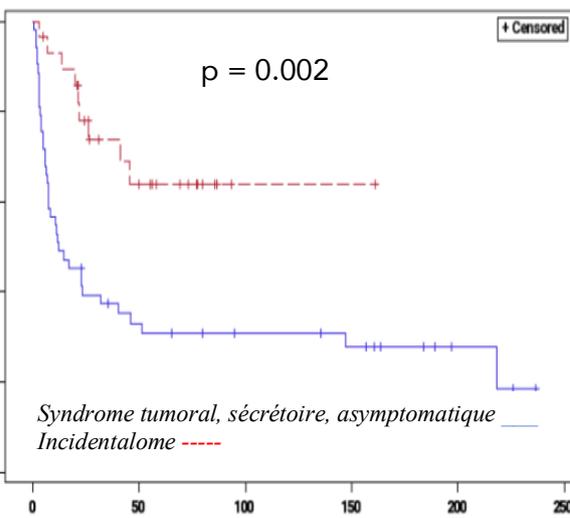


Age

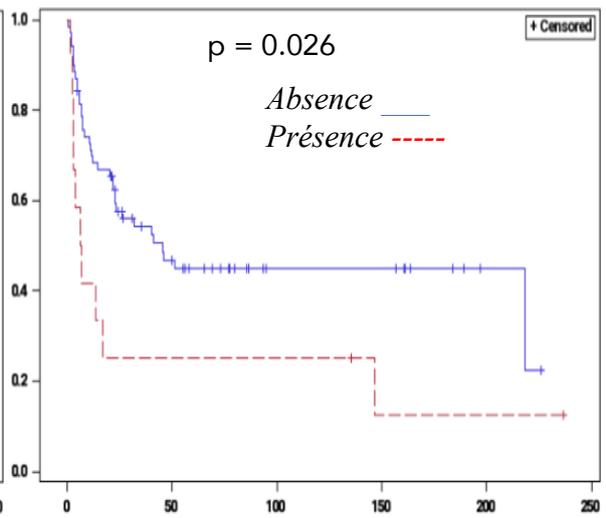


Taux de survie sans progression

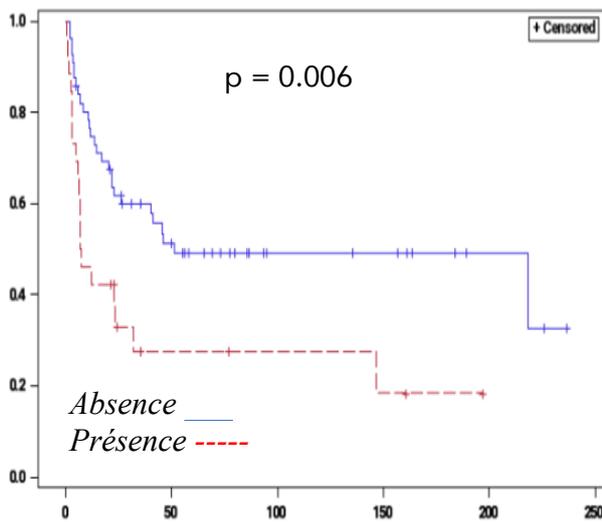
Circonstance de découverte



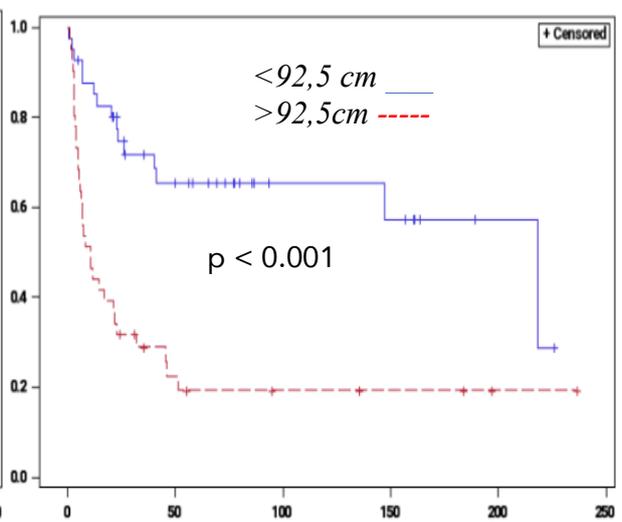
Rupture tumorale



Complications post opératoires

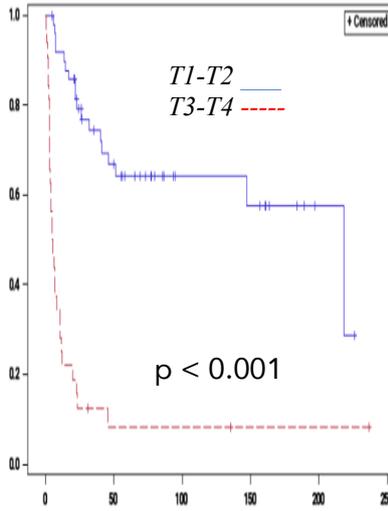


Taille tumorale

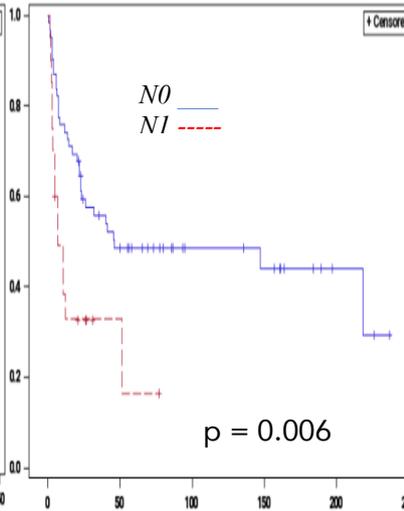


Délais diagnostic – première récidive

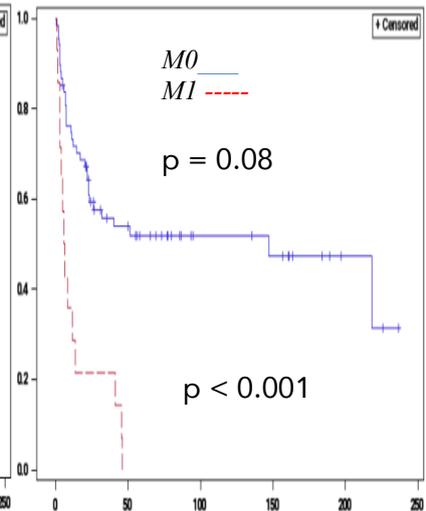
Statut T



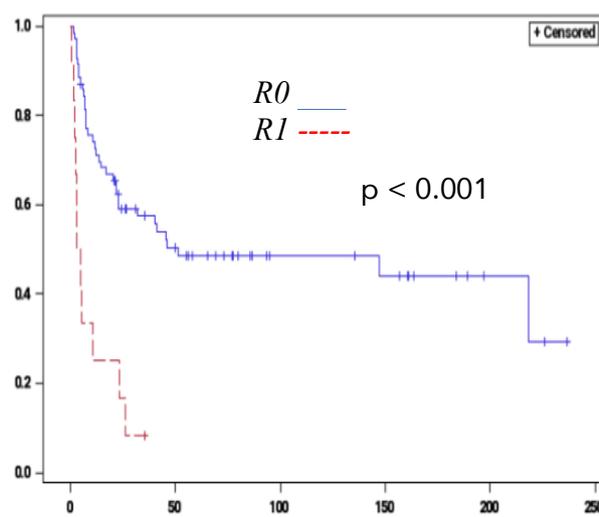
Statut N



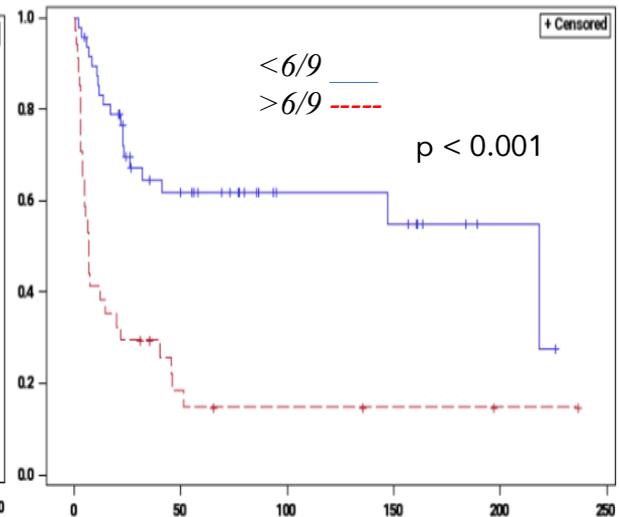
Statut M



Résection oncologique

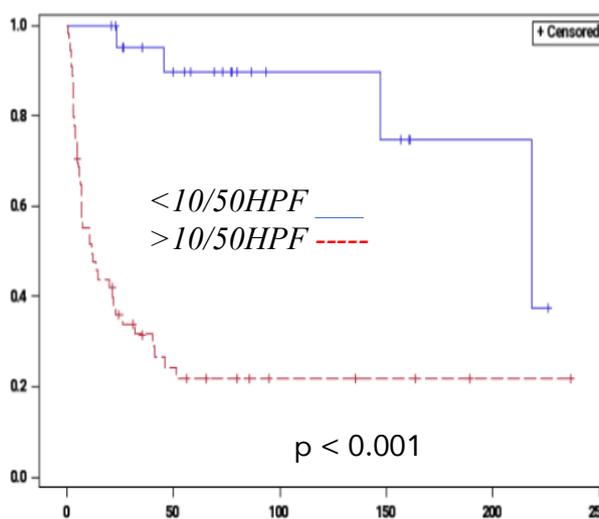


Score de Weiss

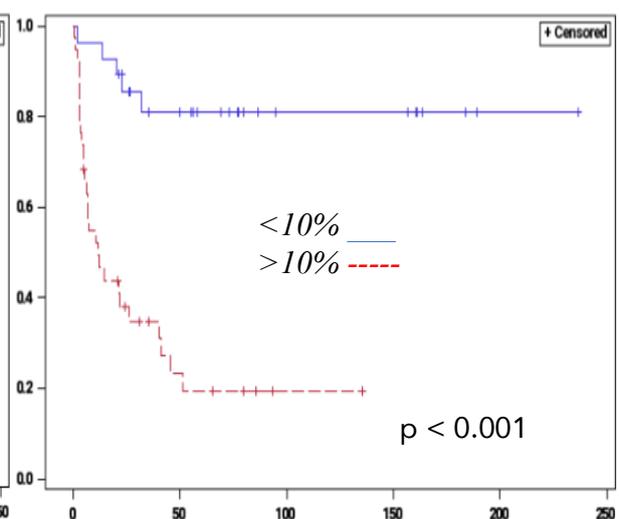


Taux de survie sans progression

Index mitotique



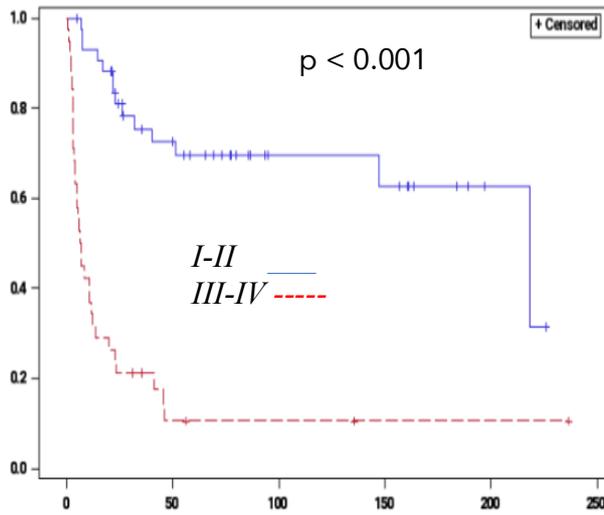
Ki67



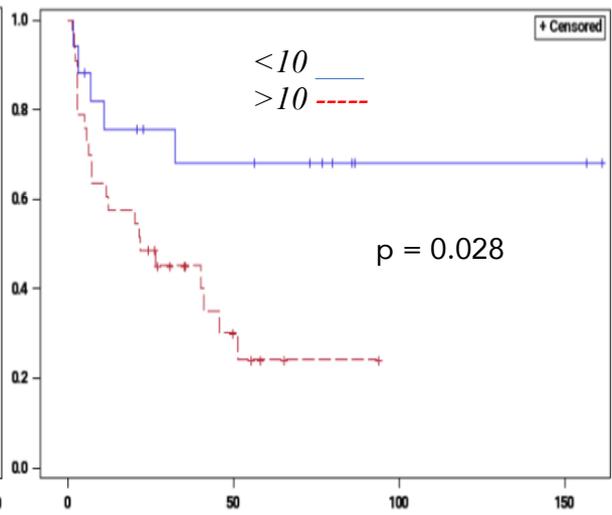
Délais diagnostic – première récive

Taux de survie sans progression

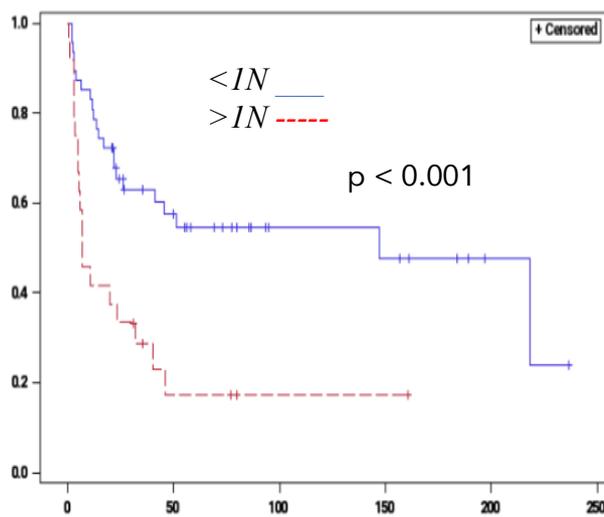
Stade ENSAT



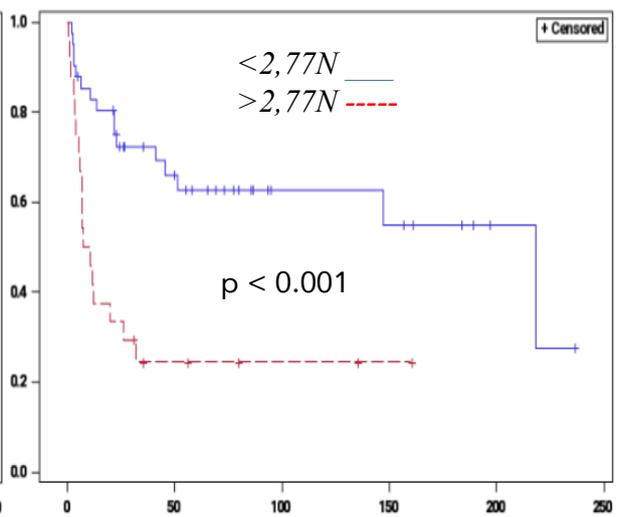
SUV primitif



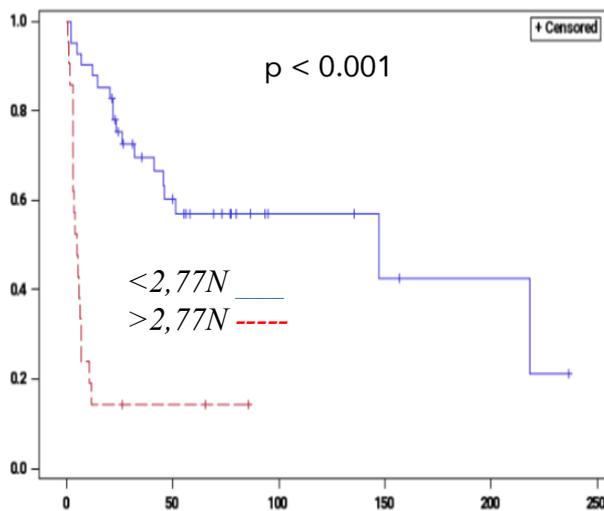
Cortisol Libre Urinaire



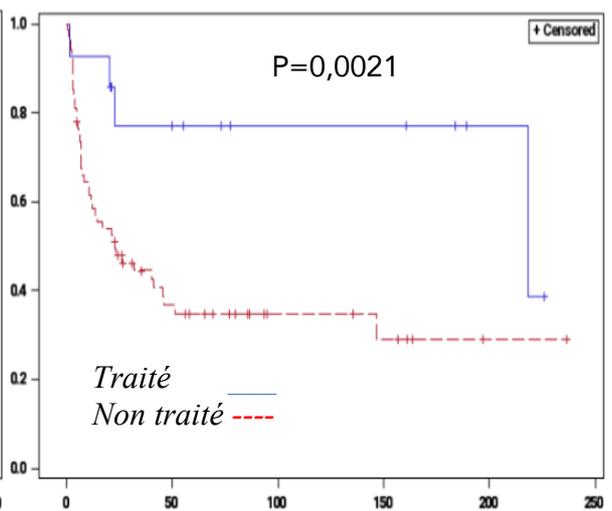
Cortisol Nugent



NLR



Mitotane



Délais diagnostic – première récidence

V. Analyse multivariée

Nous avons effectué une analyse multivariée sur des variables d'intérêt tels que le CLU, le NLR, le Ki67, ajustés sur le stade tumoral. Au sein de notre étude, un CLU élevé >1N n'était pas significativement associé à un risque majoré de mortalité ou de récurrence en analyse multivariée. En effet, nos analyses de survie retrouvent une survie globale et sans progression altérée de manière non significative selon respectivement des HR à 1,69 (IC95% 0,81-3,55), p=0,163 et HR= 1,626 (IC95%= 0,84-3,15), p=0,149. L'impact du Ki67 et du NLR au sein de ces analyses est en faveur d'une survie globale et sans progression significativement altérée en cas de valeur élevée de Ki67 et de NLR (respectivement HR= 4,94 (CI95%1,40-17,30), p=0,0125 et HR = 4,73 (1,76-12,70), p=0,0021 pour le Ki67, 5,71 (CI95% 2,25-14,48), p=0,0002 et 5,87 (CI95%2,75-13,15), p<0,0001 pour le NLR. Les données sont disponibles dans le Tableau 4.

Tableau 4. Facteurs pronostiques de notre population totale en analyse multivariée (n=60)

	Survie globale	p	Survie sans progression	p
CLU>1N	HR = 1,69 (0,81-3,55)	0,163	HR = 1,626 (0,84-3,15)	0,149
ENSAT I-II/III-IV	HR = 5,58 (2,41-12,9)	<0,0001	HR = 6,24 (2,96-13,14)	<0,0001

	Survie globale	P	Survie sans progression	p
NLR	HR = 5,71 (2,25-14,48)	0,0002	HR = 5,87 (2,75-13,15)	<0,0001
ENSAT I-II/III-IV	HR = 3,55 (1,43-8,81)	0,0063	HR = 5,85 (2,58-13,24)	<0,0001

	Survie globale	P	Survie sans progression	p
Ki67 (%)	HR = 4,94 (1,40-17,30)	0,0125	HR = 4,73 (1,76-12,70)	0,0021
ENSAT I-II/III-IV	HR = 4,03 (1,53-10,65)	0,0048	HR = 4,79 (2,14-10,70)	0,0001

DISCUSSION

I. Résultats principaux et perspectives

Le CCS est une tumeur maligne rare touchant entre 0,5 et 2/million d'habitants/an dans le monde. Il s'agit d'une tumeur agressive caractérisée par un taux de survie global de 40% à 5 ans est de moins de 20% en cas de maladie métastatique (29, 52), correspondant à un quart de la présentation clinique initiale toute caractéristiques confondues (8).

Leur prise en charge actuel se résume à une chirurgie complète en première intention et selon la stadification de la tumeur et ses paramètres histopronostiques, un traitement adjuvant anti néoplasique et cytotoxique par mitotane pourra être introduit, associé à une chimiothérapie par Etoposide, Doxorubicine et Sels de platine en cas de tumeur métastatique, ou non métastatique avec un index de prolifération élevé (Ki67>30%) ou la présence d'un thrombus tumoral au sein de la veine cave. Malgré le mitotane associé ou non à une chimiothérapie systémique et des traitements locorégionaux, la survie globale et sans progression médianes toute caractéristiques confondues respectives reste faible à 3,2 ans et 1 an (55).

La sécrétion hormonale liée à la tumeur a déjà démontré un pronostic altéré (5,36) comparativement aux tumeurs sécrétantes. Le cortisol spécifiquement semble jouer un rôle déterminant dans le pronostic de ces tumeurs (24). Selon une revue de la littérature proposée par *Vanbrabandt et al. (2018)* (5) par le biais d'une méta-analyse regroupant 9 publications analysant de 82 à 524 patients porteur d'un CCS, la sécrétion de cortisol est associé à une survie globale altérée, selon un HR = 1,52

(IC95%1,25-1,85), $p=0,009$ et 1,71 (IC95%1,18-2,47), $p<0,0001$ avec ajustement sur le stade tumoral.

L'étude des mécanismes et des conséquences de la sécrétion de cortisol sur le micro environnement tumoral et le système immunitaire anti tumoral est un enjeu capital afin de faire évoluer la stratégie thérapeutique de ces tumeurs agressives dans le but d'améliorer leur prise en charge. L'analyse précise des caractéristiques moléculaires de ces tumeurs permettrait de préciser la place de l'immunothérapie dans le traitement des CCS afin d'améliorer le pronostic des tumeurs avancées.

Notre étude a eu pour objectif d'étudier l'impact de la sécrétion et plus particulièrement du cortisol sur le pronostic de ces tumeurs. Nos résultats sont en faveur d'une altération de la survie globale et sans progression en cas de tumeur sécrétante et avec excès de cortisol (respectivement HR= 2,713 (CI 95% 1,129-6,518), $p=0,003$ et 3,597 (CI95% 1,604 – 8,066), $p=0,002$ pour la survie globale, 1,841 (CI95% 0,934-3,628, $p= 0,07$ pour la survie globale et 2,26 (CI95% (1,22-4,20), $p=0,0096$ pour la survie sans progression).

Au sein de notre cohorte, la survie globale médiane était de 3 ans (IQ1,79-7,8) et la survie sans progression médiane de 1,9 ans (IQ0,5-7,8). Les taux de survie globaux étaient de 87,6% à 1 an, 63,9% à 3 ans et 57,6% à 5 ans et la survie sans progression était de 65,6% à 1 ans, 50% à 3 ans et 42% à 5 ans. Ces résultats suivent une tendance similaire aux données retrouvées dans la littérature bien que les taux de survie globaux et sans progression aient été retrouvé meilleurs au sein de notre étude. En effet, d'autres publications notent une survie globale de 50% à 3 ans et 40% à 5 ans (4) ou encore 55,8% à 3 ans et 43,2% à 5 ans (47). Dans cette même série, à 3 ans et 5 ans, les taux de survie sans progression étaient plutôt de 38,5% et 28,8%.

Notre cohorte était composée de 17,1% de patients métastatiques et 26 patients ont reçu une chimiothérapie adjuvante (31,7%).

Sur le plan clinique, les facteurs pronostiques significativement associés à la survie globale et sans progression de manière négative en analyse univariée sont respectivement un âge > 50ans ($p=0,007$), le mode de découverte non incidentelle ($p=0,0033$ et $p=0,002$), un stade ENSAT élevé III-IV ($p<0,001$), et le statut TNM (respectivement $p<0,001$ pour une taille élevée, 0,014 et 0,006 pour la présence d'une atteinte ganglionnaire initiale et $p<0,001$ sur la présence de métastases au diagnostic). L'âge élevé en revanche ne semble pas impacter le risque de récurrence ($p=0,15$). Sur le plan morpho-métabolique, un SUV élevé se traduit par une survie globale et sans progression significativement plus faible ($p=0,007$ et $p<0,001$).

Les données des scores histopronostiques ont également un fort impact pronostique et significatif en analyse univariée. Un Ki67 >10% altère la survie globale et sans progression de même qu'un index mitotique élevé ($p=0,002$ et $p<0,001$). Le score de Weiss apporte des informations significatives en termes de survie globale et sans progression au-delà de 6/9 ($p<0,001$). Enfin, un S-GRAS score élevé altère le pronostic de ces tumeurs ($p<0,001$) de même que la qualité de la résection oncologique (R1-R2 versus R0, $p<0,001$ pour la survie globale et sans progression). Ces résultats sont à l'instar des résultats obtenus dans la littérature sur l'étude des facteurs pronostiques liés aux CCS (4,5,21,24,27,27,42,47).

Notre étude a eu pour but d'identifier les marqueurs biologiques liés à la survie. Il ressort que l'intensité de la sécrétion tumorale évaluée par le CLU dans notre cohorte globale est un facteur pronostique de survie globale et sans progression ($p=0,01$ et $p=0,001$) et l'étude de la lignée lymphocytaire est également intéressante pour discuter

des perspectives de traitement des CCS. Un NLR élevé altère significativement la survie globale et sans progression au sein de notre cohorte totale ($p < 0,001$).

Au-delà des facteurs pronostiques révélés parmi l'ensemble des CCS, nous avons étudié et comparé les caractéristiques des tumeurs sécrétant du cortisol face à celles ne sécrétant pas de cortisol. La survie globale médiane des patients avec excès de cortisol au sein de notre étude était de 1,2 ans (IQ3 0,4-3,6) soit de 53% à 3 ans et 47,2% à 5 ans versus 77% et 70,1% pour les tumeurs sans excès de cortisol. Par comparaison, certaines séries retrouvent une survie globale à 5 ans de 59,5% pour les tumeurs non cortisoliques et 51,6% pour les tumeurs avec sécrétion de cortisol (67).

Concernant les caractéristiques générales des patients sécrétant du cortisol, dans notre étude, 56,1% (46 cas) des CCS sécrétaient du cortisol en excès. Sur le plan clinique, ces derniers étaient représentés par une proportion plus importante de femmes ($p = 0,047$) sans que l'âge ne diffère significativement ($p = 0,55$) en analyse univariée. 61,4% des patients avec excès de cortisol présentaient un syndrome de Cushing initial, dominé par un comblement des CSCL (50%) et des troubles cutanés (48,8%). Ils étaient plus souvent hypertendus ($p = 0,012$) et dénutris (40,9% versus 8,3%). Il n'a pas été mis en évidence une corrélation significative entre la valeur du CLU et le poids tumoral ($r = 0,007$, $p = 0,96$).

Les tumeurs cortisoliques étaient associées à des formes plus agressives comme le démontre la comparaison morphologique et histopronotique : elles étaient plus volontiers de stade ENSAT III-IV ($p = 0,012$) avec un score de Weiss médian plus élevé au sein de ces tumeurs (7 (IQ 5,3-7) versus 6 (5-7), $p = 0,006$). Parmi les autres marqueurs pouvant témoigner de l'agressivité de ces tumeurs, un Ki67 médian de 20% (IQ7-30) versus 8% (3-12), $p = 0,005$, a été observé. Citons également un index

mitotique significativement plus important au sein des tumeurs cortisoliques (médiane de 32/50HPF (IQ16-50) versus 11/50HPF (7-30), $p=0,006$). Enfin, le S-GRAS score médian était significativement plus élevé parmi les tumeurs sécrétant du cortisol (4 (IQ 2-5) versus 2 (IQ 1-5), $p=0,001$).

Ces données sont en accord avec d'autres séries de CCS qui révèlent des arguments en faveur d'une forme plus agressive liée à la sécrétion tumorale (5,24,36).

Le traitement de la sécrétion s'est effectué par administration d'un traitement fonctionnel dans quasi-totalité des cas (95,4%) des cas d'hypercorticisme, à l'aide de kétoconazole, mitotane, métopirone et osilodrostat dans respectivement 40,9%, 29,5%, 20,5% et 4,5% des cas. 18 patients sécrétant du cortisol ont bénéficié d'une chimiothérapie en traitement adjuvant (39,1%) contre 8 patients ne sécrétant pas de cortisol (17,3%). La sécrétion a été liée à une plus forte prévalence de complications post opératoires ($p=0,01$). La durée de persistance de l'hypercorticisme post opératoire était retrouvée à 108,5 jour (IQ 90-232,5) et 67,3% (34 patients) avaient un syndrome fonctionnel contrôlé en pré opératoire.

Les CCS avec excès de cortisol ont un NLR médian significativement plus faible comparativement aux tumeurs n'en sécrétant pas (3,43 (IQ2-7,43) versus 2,16 (1,11-3,06), $p=0,004$). Nous avons observé en analyse univariée un impact significatif de l'intensité de la sécrétion cortisolique évaluée par le CLU sur la survie globale et sans progression (HR = 2.54 (1.25 ; 5.17), $p=0,01$ pour la survie globale et HR = 2.79 (1.49 ; 5.23), $p=0,001$) pour la survie sans progression.

Ces résultats permettent de discuter le lien entre le l'intensité de la sécrétion de cortisol liée aux CCS et leur impact sur le micro environnement tumoral, en parallèle des constats fait sur le pronostic altéré en survie globale et sans progression des tumeurs sécrétantes. D'un point de vue physiopathologique, il a été démontré que les tumeurs

avec excès de cortisol ont une déplétion en LTCD8+, LTNK et en macrophages ($p=0,002$ et $0,004$ respectivement), en revanche un taux de cellules dendritiques (CD) a été retrouvé nettement supérieur ($p=0,02$) comparés aux CCS sans hypercorticisme (67). Dans cette même étude, un taux élevé de CD était associé à un risque de récurrence plus important ($p=0,005$). Par ailleurs, les CCS sécrétant du cortisol sont associés à une expression plus importante de *CYP11A1*, *CYP17A1*, *HSD3B1-B2*, *HSD11B2*, *PBX1* et *NR5A1* ($p<0,05$) intervenant dans le métabolisme du cortisol, dont le niveau d'expression est négativement corrélé aux taux de lymphocytes B, LTCD8 et macrophages au sein de ces tumeurs ($r\leq-0,50$). Les analyse de données d'expression génique au sein du micro environnement tumoral des CCS tels que *CCR6*, *XCL1* (signalisation cytokinique), *GBP2* et *TLR5* (signalisation macrophagique), *HLAA-B-H* (présentation antigénique portée par les lymphocytes) *CD1C*, *CD1E*, *EOMES*, *NKAP* (Signalisation LT médiée), *CD40* (signalisation LB médiée), *SIPRA* (signalisation CD médiée) et *JAK3* (participant à la réponse immunitaire globale) dont l'absence d'expression est significativement associée à une survie globale et sans progression plus faible ($HR>1$ pour la survie globale et sans progression, $p<0,05$). Ces gènes sont plus faiblement exprimés au sein des CCS sécrétant du cortisol. La présentation des antigènes tumoraux pourrait être portée à défaut en cas de CCS sécrétant par défaut d'expression du système HLA, et participer à une plus faible réponse immunitaire anti-tumorale (67).

Les CCS avec hypercorticisme ont démontré une expression plus faible des récepteurs aux glucocorticoïdes ($p<0,001$) et il existe une corrélation négative entre l'intensité de la sécrétion cortisolique et l'expression des récepteurs aux glucocorticoïdes ($r=-0,49$, $p>0,001$) (68). Cette faible expression altère la survie globale et sans progression ($p=0,002$ et $p<0,001$) de manière indépendante. Par

ailleurs, il a été noté une corrélation significativement positive entre l'expression de ces récepteurs et l'infiltration de l'environnement tumoral par les cellules lymphocytaires B, TCD8+, CD4+, macrophages, cellules dendritiques et neutrophiles. Le micro environnement des CCS est marqué par une polarisation lymphocytaire orientant la tumorigenèse vers une prolifération ou une inhibition tumorale (69). Cette polarisation est dépendante de la présentation d'antigènes tumoraux aux lymphocytes T auxiliaires, mais pas seulement. En effet, des points moléculaires stimulateurs ou inhibiteurs (« *immune checkpoint* ») interviennent dans la cascade immunitaire en réponse aux CCS. Ces points moléculaires sont essentiels pour la tolérance vis-à-vis des antigènes du soi et une adaptation de la réaction immunitaire dans une situation donnée. Cibler ces points moléculaires par immunothérapie pourrait relativement modifier le pronostic des CCS. Citons par exemple le CTLA-4 (récepteur compétitif de CD28 empêchant l'activation du lymphocyte T(70)), le PD-1 (en contact avec ses ligands 1 et 2 (PD-L1-L2), il inhibe l'activité de kinases impliquées dans l'activation des lymphocyte T(71)). Les molécules anti-CTLA4 et anti PDL-1 ont pour but de restaurer une immunité anti tumorale et ainsi améliorer le pronostic des cancers solides (72). Actuellement, devant un CCS avancé de stade IV, une chimiothérapie par Etoposide-Doxorubicine et Sels de platine est proposée en première intention en association au mitotane (2,54). Des essais thérapeutiques de phase I et II sont actuellement en cours pour évaluer certaines immunothérapies dans le traitement de ces CCS avancé tels que l'ipilimumab, l'avelumab, le nivolumab ou encore le pembrolizumab qui sont des anti PD-1 (54,73).

Il a été démontré que le cortisol augmente l'expression de PD-1 et CTLA-4 par les lymphocytes T (74,75). Il n'a cependant pas été montré de différence significative d'expression du CTLA-4 entre les CCS avec faible ou forte expression des récepteurs

aux glucocorticoïdes (68). Les autres points moléculaires exprimés par les CCS sont le CD274, HAVCR2, LAG3, PDCD1, PDCD1LG2, TIGIT et CIGLEC15(68). Les CCS ne sécrétant pas ou peu de cortisol et ayant une faible expression des récepteurs aux glucocorticoïdes sont associés à une plus faible expression de CD274 ($p<0,01$), HAVCR2 ($p<0,01$), PDCD1LG2 ($p<0,001$) et TIGIT ($p<0,01$) en analyse univariée. L'ensemble de ces données révèle que l'intensité de la sécrétion de cortisol par les CCS au-delà du statut sécrétant ou non, impacte le pronostic des patients et pourrait altérer l'efficacité des thérapies ciblées par une sous expression des cibles moléculaires liée à l'excès de cortisol. L'étude génomique et moléculaire des CCS permettrait d'étudier l'intérêt des thérapie ciblées sur ces points moléculaires dans la prise en charge des CCS sécrétant du cortisol afin d'en améliorer le pronostic. Un control optimisé de la sécrétion par inhibiteurs de la stéroïdogénèse pourrait rendre ces thérapies plus accessibles dans le traitement des CCS. L'action combinée du mitotane avec le pembrolizumab (anti PD-1) a déjà été rapportée comme bénéfique sur un faible échantillon de patients porteurs d'un CCS(76).

II. Limites de l'étude

Bien que nos résultats confortent l'idée d'un impact négatif du cortisol sur la survie sans progression en analyse univariée ($p=0,01$), nous ne sommes pas parvenus à démontrer de manière significative une survie globale altérée parmi les patients ayant une tumeur avec hypercorticisme ($p=0,078$), même si une tendance se prononce. En analyse multivariée, la sécrétion de cortisol et son intensité ne sont pas retrouvés comme altérant significativement la survie globale et sans progression (respectivement $p=0,163$ et $p=0,149$). Nous avons été confrontés à un manque de

données non négligeable ayant pu impacter la significativité de nos résultats. Notre étude comporte un biais historique lié à la qualité du recueil et la disponibilité des données sur des dossiers plus anciens. Enfin, nous avons effectué une étude de cohorte observationnelle descriptive et analytique sur un mode rétrospectif pouvant impacter la puissance de nos résultats.

Il s'agit cependant d'une cohorte monocentrique réalisée sur un nombre important de patients qui doit porter crédit à nos objectifs en considérant l'incidence rare de cette pathologie. Nous avons sélectionné 82 patients parmi une base de données plus conséquente de 156 patients pouvant permettre d'élargir nos travaux à des recherches ultérieures.

Par ailleurs, nous avons réalisé trois modèles multivariés ajustés sur le stade tumoral. Ce modèle peut être remis en question et son interprétation doit tenir compte d'un nombre important de données manquantes et d'un défaut de puissance statistique lié à un nombre insuffisant de patients au sein de notre base de données traitée. Les intervalles de confiance retrouvent des valeurs extrêmes comparés aux autres analyses publiées. Les analyses multivariées dans la littérature retrouvent un impact significatif du grade tumoral : HR=1.98 (IC95%1.44 –2.71), p= 0,001 pour la survie sans progression et HR = 2.41 (IC95%1,73–3.36), p<0.001 pour la survie globale, ajustés sur l'âge et le caractère fonctionnel (8) (n=290). Sur ces mêmes facteurs d'ajustement, un stade tumoral I-II versus III/IV impacte la survie globale et sans progression (HR = 0,44 (0,33-0,59), p<0,0001) (57) (n=330). Le Ki67 a également bénéficié d'analyses multivariées sur de plus grande cohortes avec un impact significatif sur la survie globale (HR=1,06 (IC95%1,04-1,08), p<0,0001). En 2015, *Beuschlein et al.* (27) évalue l'impact pronostique du Ki67 au sein de deux grandes cohortes de CCS (n=319 et n=250) et retrouve au sein de ces deux populations un

impact significatif d'un Ki67 élevé sur la survie globale et sans progression ($p < 0,0001$) : au sein de 319 patients, la survie globale était décrite selon un HR (1,06 (IC95%1,04-1,07)) et 1,04 (IC95%1,03-1,06) pour la survie sans progression.

Par la suite nous pourrions envisager un modèle multivarié plus solide incluant plus de patients au sein de notre cohorte dans le but de conforter ces résultats en analyse multivariée.

CONCLUSION

Le CCS est une tumeur rare dont le pronostic reste sombre malgré les traitements inhibiteurs de stéroïdogénèse tels que le mitotane et les thérapeutiques systémiques par chimiothérapie.

Le caractère sécrétant lié au CCS impacte la survie globale et sans progression de manière significative, comparativement aux patients ayant un CCS non sécrétant. La sécrétion spécifique de cortisol a un impact négatif sur le pronostic de ces tumeurs en rendant le phénotype tumoral plus agressif sur le plan histologique et morphologique.

Les CCS avec sécrétion de cortisol sont sujets à plus de métastases au diagnostic.

Le lien entre le cortisol et l'immunité anti-tumoral est maintenant bien établi : il diminue la réponse immunitaire anti-tumorale et l'intensité de la sécrétion pourrait altérer le pronostic de ces tumeurs. Un meilleur contrôle de la sécrétion de cortisol par inhibiteurs de la stéroïdogénèse pourrait être bénéfique en termes d'efficacité des thérapies moléculaires. La sécrétion de cortisol liée aux CCS est associée à un phénotype plus agressif et à une plus grande prévalence de complications péri-opératoires que les tumeurs sans hypercorticisme et ces patients devraient nécessiter une surveillance particulière. Un contrôle strict de la sécrétion de cortisol en pré opératoire pourrait permettre de diminuer la fréquence des complications péri-opératoire, et d'assurer un meilleur pronostic tumoral. Des études ultérieures seront nécessaires afin de mieux caractériser les CCS avec sécrétion de cortisol dans le but d'évaluer l'intérêt des thérapies ciblées dans la prise en charge de ces tumeurs agressives sécrétantes.

BIBLIOGRAPHIE

1. Bilimoria KY, Shen WT, Elaraj D, Bentrem DJ, Winchester DJ, Kebebew E, et al. Adrenocortical carcinoma in the United States. *Cancer*. 2008;113(11):3130-6.
2. Fassnacht M, Dekkers OM, 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. *European Journal of Endocrinology*. oct 2018;179(4):G1-46.
3. Fassnacht M, Kroiss M, Allolio B. Update in Adrenocortical Carcinoma. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1 déc 2013;98(12):4551-64.
4. Scollo C, Russo M, Trovato MA, Sambataro D, Giuffrida D, Manusia M, et al. Prognostic Factors for Adrenocortical Carcinoma Outcomes. *Front Endocrinol [Internet]*. 25 juill 2016 [cité 1 mars 2021];7. Disponible sur: <http://journal.frontiersin.org/Article/10.3389/fendo.2016.00099/abstract>
5. Vanbrabant T, Fassnacht M, Assie G, Dekkers OM. Influence of hormonal functional status on survival in adrenocortical carcinoma: systematic review and meta-analysis. *European Journal of Endocrinology*. déc 2018;179(6):429-36.
6. Mansmann G, Lau J, Balk E, Rothberg M, Miyachi Y, Bornstein SR. The Clinically Inapparent Adrenal Mass: Update in Diagnosis and Management. *Endocrine Reviews*. 1 avr 2004;25(2):309-40.
7. Leboulleux S, Baudin E. Corticosurréalo. In: *Traité d'Endocrinologie. Médecine-Sciences*. Paris: Flammarion; 2007. p. 362-8.
8. 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. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1 févr 2014;99(2):455-61.
9. Gaujoux S, Weinandt M, Bonnet S, Reslinger V, Bertherat J, Dousset B. Surgical treatment of adrenal carcinoma. *Journal of Visceral Surgery*. oct 2017;154(5):335-43.
10. Lapunzina P. Risk of tumorigenesis in overgrowth syndromes: A comprehensive review. *American Journal of Medical Genetics Part C: Seminars in Medical Genetics*. 2005;137C(1):53-71.
11. Shiroky JS, Lerner-Ellis JP, Govindarajan A, Urbach DR, Devon KM. Characteristics of Adrenal Masses in Familial Adenomatous Polyposis. *Dis Colon Rectum*. juin 2018;61(6):679-85.
12. Clay MR, Pinto EM, Fishbein L, Else T, Kiseljak-Vassiliades K. Pathological and Genetic Stratification for Management of Adrenocortical Carcinoma. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 24 mars 2022;107(4):1159-69.
13. Else T. Association of adrenocortical carcinoma with familial cancer susceptibility syndromes. *Mol Cell Endocrinol*. 31 mars 2012;351(1):66-70.
14. Bertherat J. Syndromes de Prédiposition aux Tumeurs de la Corticosurrénale. In: *Traité d'Endocrinologie. Sciences-Médecine*. Flammarion; 2007. p. 369-73.
15. Else T, Kim AC, Sabolch A, Raymond VM, Kandathil A, Caoili EM, et al. Adrenocortical Carcinoma. *Endocrine Reviews*. 1 avr 2014;35(2):282-326.
16. 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.
17. Aubert S, Wacrenier A, Leroy X, Devos P, Carnaille B, Proye C, et al. Weiss system revisited: a clinicopathologic and immunohistochemical study of 49 adrenocortical tumors. *Am J Surg Pathol*. déc 2002;26(12):1612-9.
18. Rodgers SE, Evans DB, Lee JE, Perrier ND. Adrenocortical Carcinoma. *Surgical*

- Oncology Clinics of North America. juill 2006;15(3):535-53.
19. Lenh BV, Duc NM, Tra My TT, Minh TN, Bang LV, Linh LT, et al. Non-functioning adrenocortical carcinoma. *Radiol Case Rep.* 3 avr 2021;16(6):1329-34.
 20. Weiss LM. Comparative histologic study of 43 metastasizing and nonmetastasizing adrenocortical tumors. *Am J Surg Pathol.* mars 1984;8(3):163-9.
 21. Elhassan YS, Altieri B, Berhane S, Cosentini D, Calabrese A, Haissaguerre M, et al. S-GRAS score for prognostic classification of adrenocortical carcinoma: an international, multicenter ENSAT study. *Eur J Endocrinol.* 27 oct 2021;186(1):25-36.
 22. Lippert J, Altieri B, Morrison B, Steinhauer S, Smith G, Lorey A, et al. Prognostic Role of Targeted Methylation Analysis in Paraffin-embedded Samples of Adrenocortical Carcinoma. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* 4 août 2022;dgac470.
 23. Fuhrman SA, Lasky LC, Limas C. Prognostic significance of morphologic parameters in renal cell carcinoma. *Am J Surg Pathol.* oct 1982;6(7):655-63.
 24. 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. *European Urology.* avr 2014;65(4):832-8.
 25. Allolio B, Fassnacht M. Adrenocortical Carcinoma: Clinical Update. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* 1 juin 2006;91(6):2027-37.
 26. Libé R. Adrenocortical carcinoma (ACC): diagnosis, prognosis, and treatment. *Front Cell Dev Biol.* 3 juill 2015;3:45.
 27. 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. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* 1 mars 2015;100(3):841-9.
 28. Sbiera S, Schull S, Assie G, Voelker HU, Kraus L, Beyer M, et al. High diagnostic and prognostic value of steroidogenic factor-1 expression in adrenal tumors. *J Clin Endocrinol Metab.* oct 2010;95(10):E161-171.
 29. Giordano TJ, Kuick R, Else T, Gauger PG, Vinco M, Bauersfeld J, et al. Molecular Classification and Prognostication of Adrenocortical Tumors by Transcriptome Profiling. *Clin Cancer Res.* 15 janv 2009;15(2):668-76.
 30. Gaujoux S, Grabar S, Fassnacht M, Ragazzon B, Launay P, Libé R, et al. β -catenin activation is associated with specific clinical and pathologic characteristics and a poor outcome in adrenocortical carcinoma. *Clin Cancer Res.* 15 janv 2011;17(2):328-36.
 31. Raj N, Zheng Y, Kelly V, Katz SS, Chou J, Do RKG, et al. PD-1 Blockade in Advanced Adrenocortical Carcinoma. *J Clin Oncol.* 1 janv 2020;38(1):71-80.
 32. Przytulska J, Rogala N, Bednarek-Tupikowska G. Current and Emerging Therapies for Adrenocortical Carcinoma - Review. *Adv Clin Exp Med.* 2015;24(2):185-93.
 33. de Fraipont F, Atifi ME, Cherradi N, Moigne GL, Defaye G, Houlgatte R, et al. Gene Expression Profiling of Human Adrenocortical Tumors Using Complementary Deoxyribonucleic Acid Microarrays Identifies Several Candidate Genes as Markers of Malignancy. :11.
 34. Candela G, Varriale S, Manetta F, Di Libero L, Giordano M, Santini L. Cushing syndrome and adrenal carcinoma: a clinical case. *Ann Ital Chir.* févr 2009;80(1):75-81.
 35. Ishikura K, Takamura T, Takeshita Y, Nakagawa A, Imaizumi N, Misu H, et al. Cushing's syndrome and big IGF-II associated hypoglycaemia in a patient with adrenocortical carcinoma. *BMJ Case Rep.* 30 mars 2010;2010:bcr07.2009.2100.
 36. 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. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* juill 2006;91(7):2650-5.
 37. Leboulleux S, Dromain C, Bonniaud G, Aupérin A, Caillou B, Lumbroso J, et al.

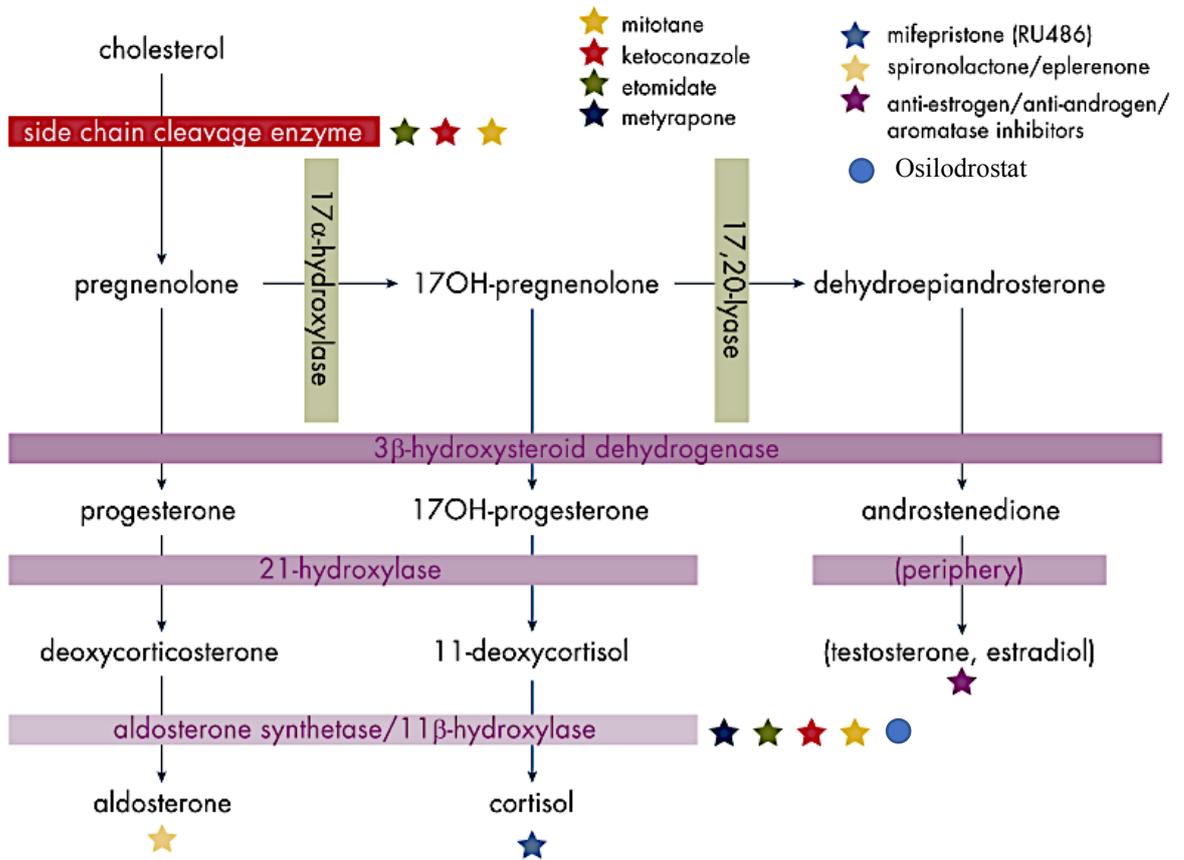
- Diagnostic and Prognostic Value of 18-Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography in Adrenocortical Carcinoma: A Prospective Comparison with Computed Tomography. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. mars 2006;91(3):920-5.
38. Groussin L, Bonardel G, Silvéra S, Tissier F, Coste J, Abiven G, et al. 18F-Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography for the Diagnosis of Adrenocortical Tumors: A Prospective Study in 77 Operated Patients. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1 mai 2009;94(5):1713-22.
 39. Fassnacht M, Johanssen S, Quinkler M, Bucskey P, Willenberg HS, Beuschlein F, et al. Limited prognostic value of the 2004 International Union Against Cancer staging classification for adrenocortical carcinoma. *Cancer*. 2009;115(2):243-50.
 40. Fassnacht M, Wittekind C, Allolio B. [Current TNM classification systems for adrenocortical carcinoma]. *Pathologe*. sept 2010;31(5):374-8.
 41. Sada A, Asaad M, Bews KA, Thompson GB, Young WF, Bancos I, et al. Comparison between functional and non-functional adrenocortical carcinoma. *Surgery*. janv 2020;167(1):216-23.
 42. 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. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. janv 2013;98(1):181-91.
 43. Zini L, Porpiglia F, Fassnacht M. Contemporary Management of Adrenocortical Carcinoma. *European Urology*. nov 2011;60(5):1055-65.
 44. Kuruba R, Gallagher SF. Current management of adrenal tumors. *Curr Opin Oncol*. janv 2008;20(1):34-46.
 45. Kerkhofs TMA, Verhoeven RHA, Bonjer HJ, Dijkum EJM van, Vriens MR, Vries JD, et al. Surgery for adrenocortical carcinoma in The Netherlands: analysis of the national cancer registry data. *European Journal of Endocrinology*. 1 juill 2013;169(1):83-9.
 46. Lombardi CP, Raffaelli M, Boniardi M, De Toma G, Marzano LA, Miccoli P, et al. Adrenocortical carcinoma: effect of hospital volume on patient outcome. *Langenbecks Arch Surg*. févr 2012;397(2):201-7.
 47. Margonis GA, Kim Y, Tran TB, Postlewait LM, Maithel SK, Wang TS, et al. Outcomes after resection of cortisol-secreting adrenocortical carcinoma. *The American Journal of Surgery*. juin 2016;211(6):1106-13.
 48. Terzolo M, Ardito A, Zaggia B, Laino F, Germano A, De Francia S, et al. Management of adjuvant mitotane therapy following resection of adrenal cancer. *Endocrine*. déc 2012;42(3):521-5.
 49. Terzolo M, Fassnacht M, Perotti P, Libe R, Lacroix A, Kastelan D, et al. Results of the ADIUVO Study, the First Randomized Trial on Adjuvant Mitotane in Adrenocortical Carcinoma Patients. *J Endocr Soc*. 3 mai 2021;5(Suppl 1):A166-7.
 50. New perspectives for mitotane treatment of adrenocortical carcinoma. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1 mai 2020;34(3):101415.
 51. Berruti A, Terzolo M, Sperone P, Pia A, Della Casa S, Gross DJ, et al. Etoposide, doxorubicin and cisplatin plus mitotane in the treatment of advanced adrenocortical carcinoma: a large prospective phase II trial. *Endocr Relat Cancer*. sept 2005;12(3):657-66.
 52. Fassnacht M, Terzolo M, Allolio B, Baudin E, Haak H, Berruti A, et al. Combination Chemotherapy in Advanced Adrenocortical Carcinoma. *N Engl J Med*. 7 juin 2012;366(23):2189-97.
 53. Fassnacht M, Assie G, Baudin E, Eisenhofer G, de la Fouchardiere C, Haak HR, et al. Adrenocortical carcinomas and malignant pheochromocytomas: ESMO–EURACAN Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*. nov 2020;31(11):1476-90.
 54. Calabrese A, Basile V, Puglisi S, Perotti P, Pia A, Saba L, et al. Adjuvant mitotane

- therapy is beneficial in non-metastatic adrenocortical carcinoma at high risk of recurrence. *European Journal of Endocrinology*. 1 juin 2019;180(6):387-96.
55. Sinclair TJ, Gillis A, Alobuia WM, Wild H, Kebebew E. Surgery for adrenocortical carcinoma: When and how? *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*. mai 2020;34(3):101408.
 56. Tran TB, Postlewait LM, Maithel SK, Prescott JD, Wang TS, Glenn J, et al. Actual 10-year survivors following resection of adrenocortical carcinoma. *Journal of Surgical Oncology*. 2016;114(8):971-6.
 57. 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. *European Journal of Endocrinology*. 1 déc 2013;169(6):891-9.
 58. Weiss LM, Medeiros LJ, Vickery AL. Pathologic features of prognostic significance in adrenocortical carcinoma. *Am J Surg Pathol*. mars 1989;13(3):202-6.
 59. Boulle N, Baudin E, Gicquel C, Logié A, Bertherat J, Penfornis A, et al. Evaluation of plasma insulin-like growth factor binding protein-2 as a marker for adrenocortical tumors. *Eur J Endocrinol*. janv 2001;144(1):29-36.
 60. Bakker RC, Gallas PRJ, Romijn JA, Wiersinga WM. Cushing's syndrome complicated by multiple opportunistic infections. *J Endocrinol Invest*. 1998;21(5):329-33.
 61. Dussauze H, Bourgault I, Doleris LM, Prinseau J, Baglin A, Hanslik T. Corticothérapie systémique et risque infectieux. *La Revue de Médecine Interne*. déc 2007;28(12):841-51.
 62. Landwehr LS, Altieri B, Schreiner J, Sbiera I, Weigand I, Kroiss M, et al. Interplay between glucocorticoids and tumor-infiltrating lymphocytes on the prognosis of adrenocortical carcinoma. *J Immunother Cancer*. 30 mai 2020;8(1):e000469.
 63. Schreiber RD, Old LJ, Smyth MJ. Cancer Immunoediting: Integrating Immunity's Roles in Cancer Suppression and Promotion. *Science*. 25 mars 2011;331(6024):1565-70.
 64. Coutinho AE, Chapman KE. The anti-inflammatory and immunosuppressive effects of glucocorticoids, recent developments and mechanistic insights. *Molecular and Cellular Endocrinology*. mars 2011;335(1):2-13.
 65. Muzzi JCD, Magno JM, Cardoso MA, de Moura J, Castro MAA, Figueiredo BC. Adrenocortical Carcinoma Steroid Profiles: In Silico Pan-Cancer Analysis of TCGA Data Uncovers Immunotherapy Targets for Potential Improved Outcomes. *Frontiers in Endocrinology* [Internet]. 2021 [cité 25 sept 2022];12. Disponible sur: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fendo.2021.672319>
 66. Comparison between functional and non-functional adrenocortical carcinoma. *Surgery*. 1 janv 2020;167(1):216-23.
 67. Baechle JJ, Hanna DN, Sekhar KR, Rathmell JC, Rathmell WK, Baregamian N. Integrative computational immunogenomic profiling of cortisol-secreting adrenocortical carcinoma. *J Cell Mol Med*. nov 2021;25(21):10061-72.
 68. Wu K, Liu Z, Liang J, Zhang F, Zhang F, Wang Y, et al. Expression of glucocorticoid receptor (GR) and clinical significance in adrenocortical carcinoma. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 5 août 2022;13:903824.
 69. Basu A, Ramamoorthi G, Albert G, Gallen C, Beyer A, Snyder C, et al. Differentiation and Regulation of TH Cells: A Balancing Act for Cancer Immunotherapy. *Frontiers in Immunology* [Internet]. 2021 [cité 25 sept 2022];12. Disponible sur: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2021.669474>
 70. Alard E, Butnariu AB, Grillo M, Kirkham C, Zinovkin DA, Newnham L, et al. Advances in Anti-Cancer Immunotherapy: Car-T Cell, Checkpoint Inhibitors, Dendritic Cell Vaccines, and Oncolytic Viruses, and Emerging Cellular and Molecular Targets. *Cancers (Basel)*. 7 juill 2020;12(7):1826.

71. Pardoll DM. The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy. *Nat Rev Cancer*. 22 mars 2012;12(4):252-64.
72. Seth R, Messersmith H, Kaur V, Kirkwood JM, Kudchadkar R, McQuade JL, et al. Systemic Therapy for Melanoma: ASCO Guideline. *Journal of Clinical Oncology* [Internet]. 31 mars 2020 [cité 25 sept 2022]; Disponible sur: <https://ascopubs-org.proxy.insermbiblio.inist.fr/doi/pdf/10.1200/JCO.20.00198>
73. Araujo-Castro M, Pascual-Corrales E, Molina-Cerrillo J, Alonso-Gordoa T. Immunotherapy in Adrenocortical Carcinoma: Predictors of Response, Efficacy, Safety, and Mechanisms of Resistance. *Biomedicines*. 16 mars 2021;9(3):304.
74. Xia M, Gasser J, Feige U. Dexamethasone enhances CTLA-4 expression during T cell activation. *Cellular and Molecular Life Sciences (CMLS)*. 2 oct 1999;55(12):1649-56.
75. Maeda N, Maruhashi T, Sugiura D, Shimizu K, Okazaki I mi, Okazaki T. Glucocorticoids potentiate the inhibitory capacity of programmed cell death 1 by up-regulating its expression on T cells. *J Biol Chem*. 27 déc 2019;294(52):19896-906.
76. Head L, Kiseljak-Vassiliades K, Clark TJ, Somerset H, King J, Raeburn C, et al. Response to Immunotherapy in Combination With Mitotane in Patients With Metastatic Adrenocortical Cancer. *J Endocr Soc*. 11 oct 2019;3(12):2295-304.

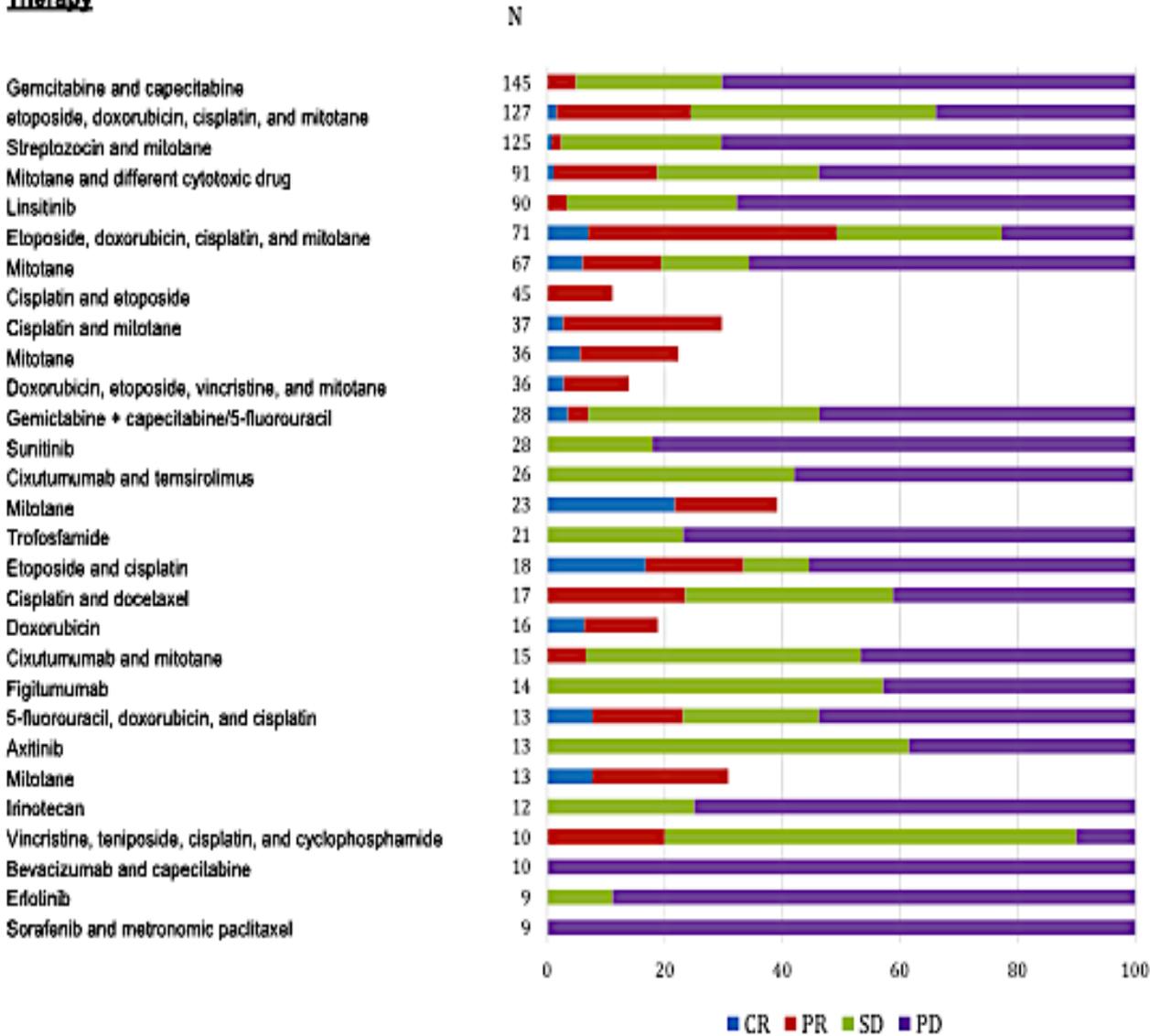
ANNEXES

Annexe 1 : Site d'action des traitements inhibiteurs de la stéroïdogénèse selon (15)



Annexe 2 : Revue de la littérature sur le taux de réponse tumorale observé au sein des différents thérapies systémiques utilisé pour traitement des CCS avancés (CR :Complete Response, PR :Partial Response, SD :Stable Disease, PD :Progression Disease) selon (2)

Therapy



Annexe 7 : Stratégie thérapeutique systémique au sein des patients porteurs d'un CCS récidivant ou avancé selon (2)

First-line therapies (see text for details)

- **Surgery +/- other local measures (see R.8.1 and R.8.4)**
- **Mitotane monotherapy**
- details on the management see section 5.9.
- **Etoposide, Doxorubicin and Cisplatin (EDP) plus Mitotane (EDP/M) (30)**
every 28 days:
 - day 1 40mg/m² doxorubicin (D)
 - day 2 100mg/m² etoposide (E)
 - day 3+4 100mg/m² etoposide (E) + 40mg/m² cisplatin (P)plus oral mitotane aiming at a blood level between 14-20mg/l.

In patients unfit for the EDP-M regimen, (E)P-M may constitute a reasonable alternative.
Every 28 days
 - day 1 100mg/m² etoposide (E)
 - day 2+3 100mg/m² etoposide (E) + 40mg/m² cisplatin (P)

Additional therapeutic options

- **Consider enrollment of patients in clinical trials (www.clinicaltrial.gov)**
- **Consider loco-regional therapies**
- **Gemcitabine plus capecitabine (104, 124)**
800 mg/m² gemcitabine on day 1 and 8 (repeated every 3 weeks)
1,500 mg capecitabine orally per day in a continuous fashion
Mitotane can be continued (individualized decision)
- **Streptozotocin plus Mitotane (Sz/M) (30)**
induction: day 1-5: 1g Sz/d
afterwards 2g/d Sz every 21 days
plus oral mitotane aiming at a blood level between 14-20mg/l

AUTEUR(E) : Nom : THIAUCOURT

Prénom : Thibaut

Date de soutenance : 10 octobre 2022

Titre de la thèse : Carcinomes corticosurrénaux fonctionnels et non fonctionnels : impact pronostique de la sécrétion tumorale

Thèse - Médecine - Lille 2022

Cadre de classement : Endocrinologie

DES + FST/option : DES Endocrinologie, Diabétologie, Maladies métaboliques, Nutrition

Mots-clés : Carcinome corticosurrénalien, pronostic, sécrétion, cortisol.

Introduction : Le carcinome corticosurrénalien est une tumeur maligne rare, dont le pronostic reste sombre malgré une résection chirurgicale complète initiale associée à des traitements néo adjuvants. La sécrétion de cortisol liée aux tumeurs fonctionnelles altérerait la survie globale, mais ces résultats restent débattus. Notre objectif est d'analyser l'impact de la sécrétion de cortisol sur la survie globale et sans progression, de décrire et comparer les caractéristiques des tumeurs fonctionnelles et d'en analyser les facteurs pronostiques.

Matériel et méthode : Étude monocentrique rétrospective de 82 patients opérés d'un corticosurrénalectomie malin CHU de Lille du 1^{er} janvier 2000 au 31 décembre 2020. Les données pré opératoires, chirurgicales, anatomo-pathologiques ainsi que les données post opératoires intégrant le suivi des patients a été recueillis. Des analyses descriptives et comparatives ont été faites.

Résultats : Les CCS fonctionnels sont associés à une survie globale et sans progression plus faible (HR respectifs à 2,713 (CI 95% 1,129-6,518, p=0,00257) et 3,597 (CI 95% 1,604 – 8,066, p=0,0019). La sécrétion de cortisol lié aux CCS altère la survie globale et sans progression selon des HR respectifs à 1,8141 (IC 95% 0,934-3,628, p=0,0780) et 2,262 (CI 95% 1,219 – 4,196, p=0,0096). L'intensité de la sécrétion cortisolique impacte le pronostic en analyse univariée (p=0,01 et p=0,001 pour la survie globale et sans progression).

Conclusion : La sécrétion de cortisol altère la survie globale et sans progression des patients porteurs d'un CCS fonctionnels comparativement aux tumeurs non fonctionnelles. Des études ultérieures permettraient de mieux caractériser le profil de ces tumeurs sécrétantes afin d'en améliorer le pronostic et leur prise en charge.

Composition du Jury :

Président : Professeur Marie Christine VANTYGHM

**Assesseurs : Professeur François PATTOU
Professeur Sébastien AUBERT**

Directeur de thèse : Docteur Arnaud JANNIN

