

Tumeurs malignes de la surrénale de l'adulte

Jean-Dominique DOUBLET
et les Membres du sous comité Rein

Tumeurs malignes de la surrénale de l'adulte

I. DEVANT UNE TUMEUR DE LA SURRÉNALE, QUELS SONT LES ARGUMENTS EN FAVEUR DE LA MALIGNITÉ

1. Clinique

Les signes cliniques qui doivent faire craindre la malignité d'une tumeur surrénale sont l'existence de douleurs lombaires ou abdominales homolatérales, l'existence d'une tumeur palpable à l'examen physique, l'existence de signes de virilisation chez une femme (en particulier associés à un syndrome de Cushing) ou de féminisation chez un homme (beaucoup plus rare) (1,2,3). Environ 40 à 60% des corticosurrénales n'ont pas d'activité hormonale (2,4,5).

Une tumeur surrénalienne palpable à l'examen clinique, ou accompagnée de douleurs lombaires homolatérales ou de signes cliniques de virilisation chez la femme est suspecte de malignité (Niveau IV-1)

2. Imagerie

a) La tomодensitométrie reste l'examen de référence (2).

1. Taille de la tumeur

La taille de la tumeur est un paramètre diagnostique essentiel. Les corticosurrénales malins représentent 2% des tumeurs de moins de 4 cm de diamètre, 6% des tumeurs de 4 à 6 cm et 25% des tumeurs de plus de 6 cm (2,6). Dans une série française de 253 patients, 18 corticosurrénales (7%) mesuraient 5 cm ou moins (7). Dans une série américaine récente, 91% des corticosurrénales mesuraient 6 cm ou plus et 79% des adénomes bénins mesuraient moins de 6 cm. Pour une taille supérieure à 4, 6, 8 ou 10 cm, la spécificité pour le diagnostic de tumeur maligne était respectivement de 52%, 80%, 95% et 98%(8).

2. Caractéristiques tomодensitométriques de la tumeur.

Une densité sans injection inférieure ou égale à 10 unités Hounsfield, un aspect homogène, des limites nettes, sont des arguments en faveur de la bénignité (6). Dans une étude sur 63 tumeurs surrénaliennes (11 cortico-surrénales, 23 adénomes, 16 métastases et 17 phéochromocytomes), la sensibilité et la spécificité d'une densité sans injection de 11 UH pour le diagnostic d'adénome surrénalien étaient respectivement de 79 et

100% (9). Les corticosurrénales malins ont généralement une densité supérieure ou égale à 18UH sans injection (1,9). Le réhaussement à l'injection des cortico-surrénales, des métastases surrénaliennes et des phéochromocytomes est significativement plus élevé que celui des adénomes, mais c'est surtout la lenteur du wash-out qui est caractéristique : une baisse de réhaussement 10 minutes après injection supérieure à 40% du réhaussement maximal est pathognomonique d'un adénome (9,10). La rétention relative du produit de contraste est caractéristique des corticosurrénales, des métastases ou des phéochromocytomes.

b) L'IRM permet de caractériser la tumeur. Dans une série de 204 patients, Honigschnabl a pu caractériser la malignité des tumeurs surrénales avec une sensibilité de 89%, une spécificité de 99%, une valeur prédictive positive de 90,9% et une valeur prédictive négative de 94,2% (11).

Une tumeur de 6cm ou plus, ou de densité radiologique supérieure à 18 UH à la TDM abdominale sans injection, de limites irrégulières ou présentant un wash-out retardé 10 minutes après injection du produit de contraste est suspecte de malignité. L'examen par IRM peut contribuer au diagnostic (Niveau IV-1)

c) L'absence de captation du marqueur à la scintigraphie au radiocholestérol serait en faveur du caractère malin des tumeurs, en particulier lorsqu'elles sont non sécrétantes (12). La tomographie par émission de positons après injection de FluoroDesoxyGlucose (TEP au FDG) semble essentiellement utile pour le diagnostic des récurrences locales, mais les études sont encore rares et portent sur de petits effectifs (13-15).

d) Evolutivité

Compte tenu de la croissance tumorale généralement rapide des cortico-surrénales, il a été proposé pour les incidentalomes initialement non opérés de refaire une tomодensitométrie abdominale à 6 mois ou 1 an. En cas de stabilité, il n'y a pas d'arguments pour recommander un suivi radiologique ultérieur (6).

Si la taille de la tumeur est stable à la TDM de contrôle à 6 mois ou 1 an, il n'y a pas d'arguments pour recommander un suivi radiologique ultérieur (Niveau IV-2).

3. Biologie

La sécrétion d'hormones sexuelles (essentiellement les androgènes) par un incidentalome surrénalien est en faveur de la malignité (1,16). Cependant, 40 à 60% des corticosurrénales n'ont pas d'activité hormonale (2,4,5) (Niveau IV-1).

4. Histologie

a) Histologie conventionnelle.

Le diagnostic histologique de malignité d'une tumeur surrénalienne est généralement considéré comme difficile. Il repose sur l'utilisation d'un score prenant en compte la présence ou non de différents aspects histologiques ou cytologiques (entre autres taille des noyaux, nombre de mitoses par champ, nécrose intratumorale, envahissement capsulaire). Le score le plus fréquemment cité est le score de Weiss (6,16).

b) Marqueurs moléculaires

Ces marqueurs sont en phase d'évaluation dans des laboratoires spécialisés. Leur valeur diagnostique n'est pas encore établie.

Le diagnostic histologique de corticosurréalome repose sur plusieurs critères, qui sont généralement exprimés sous forme du score de Weiss. La place des marqueurs moléculaires est en cours d'évaluation. (Niveau IV-1)

La classification de MacFarlane modifiée (7) permet de classer les tumeurs en :

- stade I : tumeur localisée de moins de 5 cm
- Stade II : tumeur localisée de plus de 5 cm
- stade III : invasion locale de proximité ou ganglionnaire, sans métastase (stade loco-régional)
- stade IV : métastase

II. QUELS SONT LES TRAITEMENTS DISPONIBLES

1. Chirurgie

Le traitement du cortico-surréalome est avant tout chirurgical (2). La mortalité péri-opératoire est comprise entre 2 et 5% (7,17). Les complications les plus fréquentes sont l'hémorragie, l'hématome et l'insuffisance surrénalienne (2).

Le taux de récurrence locale après résection varie dans la littérature entre 35 et 85% (18). La chirurgie itérative semble le meilleur traitement des récurrences locales (23,29), mais cette notion est encore discutée (7).

L'envahissement de la veine cave inférieure (VCI) peut nécessiter un geste associé : thrombectomie, résection partielle ou totale de la VCI. Dans une série de 15 patients opérés en 25 ans, la mortalité péri-opératoire était de 14% et la survie médiane était de 8 mois. Cependant des survies entre 24 et 45 mois ont été observées (8).

La place de la laparoscopie reste discutée (12,15). Pour certains auteurs, le diagnostic de corticosurréalome est une contre-indication (22). Deux petites séries ont rapporté respectivement 6, 4 et 3 surrénalectomies laparoscopiques pour corticosurréalome sans complication locale spécifique (19,24,25). Tous les auteurs insistent sur la nécessité de convertir si l'exérèse en marges saines ne semble pas possible par laparoscopie.

L'excision chirurgicale carcinologique de la tumeur est le traitement de première intention du corticosurréalome. La voie de référence est la chirurgie ouverte. De rares cas d'exérèse laparoscopique ont été rapportés (Niveau IV-1)

2. Traitement médical

a) op'ddd (Mitotane)

Ce traitement est utilisé dans différentes situations cliniques : tumeur sécrétante (afin de contrôler la sécrétion hormonale), traitement des formes non opérables, traitement adjuvant après résection complète ou non.

Il semble que ce traitement améliore la survie des patients non opérés ou en cas de chirurgie incomplète (14). Par contre, les résultats du traitement adjuvant quand l'excision était complète sont contradictoires (14,16).

Une publication récente, portant sur une série rétrospective de 47 patients porteurs de corticosurréalome, opérés puis traités par Mitotane en adjuvant, comparés à deux groupes témoins de 55 et 75 patients opérés sans traitement adjuvant a montré un allongement significatif de la survie sans récurrence dans le groupe traité ; La médiane de survie sans récurrence était respectivement de 42 mois, 10 mois et 25 mois. La survie globale médiane était respectivement de 110 mois, 52 mois et 57 mois. Les doses quotidiennes de Mitotane étaient de 1 à 3 g pour 27 patients et de 3 à 5 g pour 20 patients. Des effets secondaires gastro-entérologiques ou neurologiques sont survenus chez 35% des patients (34). Il s'agit d'une étude rétrospective, mais l'analyse statistique est de bonne qualité et il semble le traitement adjuvant par Mitotane permettent d'allonger la survie sans récurrence (28).

Le traitement de référence des formes non réséquables, incomplètement réséquées ou métastatiques est le mitotane. Ce traitement est également efficace pour le contrôle hormonal pré-opératoire des formes sécrétantes (Niveau IV-1). Il semble allonger la survie sans récurrence en traitement adjuvant après chirurgie complète (Niveau II-B).

b) Chimiothérapie

Plusieurs protocoles de chimiothérapie, associée au mitotane et à la chirurgie sont en cours d'évaluation, utilisant l'étoposide, la vincristine, la doxorubicine ou le cisplatine (1,3,5,39). Une étude prospective multicentrique portant sur 72 patients porteurs de corticosurrénales non opérables traités par étoposide, doxorubicine, cisplatine (EDP) et mitotane a montré un taux de

réponse de 48% (cinq cas de réponse complète et 30 cas de réponse partielle). La durée moyenne jusqu'à progression chez les répondeurs était de 18 mois (4). Un cas de survie prolongée, supérieure à trois ans, après traitement par chimiothérapie EDP et mitotane puis surrénalectomie a été rapporté (31). Un protocole prospectif européen comparant EDP plus mitotane avec streptozotocine plus mitotane et visant à enrôler 300 patients est en cours (9).

Il est souhaitable de proposer aux patients porteurs d'un corticosurrénalome non opérable de participer aux études prospectives en cours évaluant les effets de la chimiothérapie (Avis du groupe de travail).

3. Radiothérapie

Une étude rétrospective a porté sur 14 patients opérés à un stade localisé et sans tissu résiduel macroscopique et traités par irradiation adjuvante du site opératoire, comparés à 14 patients appariés non irradiés. Elle a montré une réduction du risque de récurrence locale (21% vs 88%) à 5 ans, mais sans effet sur la survie spécifique ou globale à 5 ans (10).

La radiothérapie adjuvante pourrait réduire le risque de récurrence locale, sans influencer sur la survie globale. Des études prospectives sont nécessaires pour évaluer la place de ce traitement. (Niveau IV-1)

III. QUELS SONT LES ÉLÉMENTS PRONOSTIQUES ?

L'élément pronostique majeur est le stade, selon la classification de MacFarlane (cf supra). Les intervalles rapportés par la littérature concernant la survie estimée à 5 ans était respectivement de 30-45% pour les stades I, 12,5-57% pour les stades II, 5-18% pour les stades III et 0% pour le stade IV (23). Dans une étude française portant sur 253 cas, la survie à 5 ans était respectivement de 60%, 50%, 25% et 0% pour les stades I, II, III, IV (14). Dans une étude brésilienne sur 105 cas, le score de Weiss apparaissait comme associé à la survie en analyse monofactorielle, 100% des patients porteurs de tumeur de score de Weiss égal ou inférieur à 3 étaient vivants à 5 ans contre 62% des patients dont la tumeur avait un score supérieur à 3 (21).

Un âge inférieur à 55 ans au moment du diagnostic pourrait être associé à un meilleur pronostic (35). L'influence pronostique de la sécrétion hormonale par la tumeur est discutée (11,35).

Une étude longitudinale américaine, portant sur 602 patients traités entre 1988 et 2002 a montré que ni la proportion de patients porteurs d'une tumeur localisée au moment du diagnostic (40%) ni la survie globale à 5 ans (38%) n'avaient changé au cours de ces 15 ans (26).

Le principal élément pronostique du corticosurrénalome reste le stade. Dans la plupart des séries, tous stades confondus, la survie à 5 ans est comprise entre 30 et 40% (Niveau IV-1).

RÉFÉRENCES

- BRUNT LM, MOLEY JF. Adrenal Incidentaloma. *World J Surg* 2001, 25 : 905-13.
- NG L, LIBERTINO J. Adrenocortical Carcinoma : diagnosis, evaluation and treatment. *J Urol* 2003, 169 : 5-11.
- WAJCHENBERG BL, ALBERGARIA PEREIRA MA, MEDONCA BB et al. Adrenocortical carcinoma: clinical and laboratory observations. *Cancer*. 2000;88(4):711-36.
- FAVIA G, LUMACHI F, D'AMICO DF. Adrenocortical carcinoma: is prognosis different in nonfunctioning tumors? results of surgical treatment in 31 patients. *World J Surg*. 2001 ;25:735-8.
- VASSILOPOULOU-SELLIN R, SCHULTZ PN. Adrenocortical carcinoma. Clinical outcome at the end of the 20th century. *Cancer*. 2001;92(5):1113-21.
- NIH state-of-the-science statement on management of the clinically inapparent adrenal mass ("incidentaloma"). *NIH Consens State Sci Statements*. 2002 Feb 4-6;19(2):1-25
- ICARD P, GOUDET P, CHARPENAY C et al. Adrenocortical carcinomas: surgical trends and results of a 253-patient series from the French Association of Endocrine Surgeons study group. *World J Surg*. 2001;25(7):891-7.
- STURGEON C, SHEN WT, CLARK OH, DUH QY, KEBEBEW E. Risk assessment in 457 adrenal cortical carcinomas : how much does tumor size predict the likelihood of malignancy ? *J Am Coll Surg* 2006;202:423-30.
- SZOLAR DH, KOROBKIN M, REITTNER P et al. Adrenocortical carcinomas and adrenal pheochromocytomas : mass and enhancement loss evaluation at delayed contrast-enhanced CT. *Radiology* 2005;234:479-485.
- SLATTERY JMA, BLAKE MA, KALRA MK et al. Adrenocortical carcinoma : contrast washout characteristics on CT. *AJR* 2006;187:W21-4.
- HONIGSCHNABL S, GALLO S, NIEDERLE B et al. How accurate is MR imaging in characterisation of adrenal masses: update of a long-term study. *Eur J Radiol*. 2002;41:113-22.
- BARZON L, ZUCCHETTA P, BOSCARO M, MARZOLA MC, BUI F, FALLO F : Scintigraphic patterns of adrenocortical carcinoma: morpho-functional correlates. *Eur J Endocrinol*. 2001;145:743-8.
- LEBOULLEUX S, DROMAIN C, BONNIAUD G et al. Diagnostic and prognostic value of 18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in adrenocortical carcinoma : a prospective comparison with computed tomography. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91 : 920-5.
- MACKIE GC, SHULKIN BL, RIBEIRO RC et al. Use of [18]fluorodeoxyglucose positron emission tomography in evaluating locally recurrent and metastatic adrenocortical carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91:2665-71.
- ZETTINIG G, MITTERHAUSER M, WADSAK W et al. Positron emission tomography imaging of adrenal masses : (18)F-fluorodesoxyglucose and the 11beta-hydroxylase tracer (11)C-metomidate. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2004; 31:1224-30.
- WEISS LM. Comparative histologic study of 43 metastasizing and nonmetastasizing adrenocortical tumors. *Am J Surg Pathol* 1984, 8 (3): 163-9.
- KENDRICK ML, LLOYD R, ERICKSON L et al. Adrenocortical carcinoma: surgical progress or status quo? *Arch Surg*. 2001;136(5):543-9.
- SCHLAMP A, HALLFELDT K, MUELLER-LISSE U, PFLUGER T, REINCKE M. Recurrent adrenocortical carcinoma after laparoscopic resection. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2007; 3:191-5.
- SCHULICK RD, BRENNAN MF. Long-term survival after complete resection and repeat resection in patients with adrenocortical carcinoma. *Ann Surg Oncol*. 1999;6(8):719-26.
- CAUSERET S, MONNEUSE O, MABRUT JY, BERGER N, PEIX JL. Adrenocortical carcinoma: prognostic factors for local recurrence and indications for reoperation. A report on a series of 22 patients. *Ann Chir*. 2002;127:370-7.
- CHICHE L, DOUSSET B, KIEFFER E, CHAPUIS Y. Adrenocortical carcinoma extending into the inferior vena cava : presentation of a 15-patient series and review of the literature. *Surgery* 2006; 139 : 15-27.

22. HENRY JF, SEBAG F, IACOBONE M, MIRALLIE E.: Results of laparoscopic adrenalectomy for large and potentially malignant tumors. *World J Surg.* 2002;26:1043-7.
23. IINO K, OKI Y, SASANO H. A case of adrenocortical carcinoma associated with recurrence after laparoscopic surgery. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2000;53(2):243-8
24. LOMBARDI CP, RAFFAELLI L, DE CREA C, BELLANTONE R. Role of laparoscopy in the management of adrenal malignancies. *J Surg Oncol* 2006; 94:128-31.
25. PALAZZO FF, SEBAG F, SIERRA M, IPPOLITO G, SOUTEYRAND P, HENRY JF. Long-term outcome following laparoscopic adrenalectomy for large solid adrenal cortex tumors. *World J Surg* 2006;30:893-8.
26. PORPIGLIA F, FIORI C, TARABUZZI R et al. Is laparoscopic adrenalectomy feasible for adrenocortical carcinoma or metastasis ? *BJU International* 2004;94:1026-29.
27. KASPERLIK-ZALUSKA AA. Clinical results of the use of mitotane for adrenocortical carcinoma. *Braz J Med Biol Res.* 2000;33(10):1191-6.
28. TERZOLO M, ANGELI A, FASSNACHT M et al. Adjuvant mitotane treatment for adrenocortical carcinoma. *N Engl J Med* 2007; 356:23:2372-80.
29. SCHTEINGART DE. Adjuvant mitotane therapy of adrenal cancer-use and controversy. *N Engl J Med* 2007; 356:23:2415-2418.
30. ABRAHAM J, BAKKE S, RUTT A et al. A phase II trial of combination chemotherapy and surgical resection for the treatment of metastatic adrenocortical carcinoma: continuous infusion doxorubicin, vincristine, and etoposide with daily mitotane as a P-glycoprotein antagonist. *Cancer.* 2002;94:2333-43
31. BERRUTI A, TERZOLO M, PIA A, ANGELI A, DOGLIOTTI L. Mitotane associated with etoposide, doxorubicin, and cisplatin in the treatment of advanced adrenocortical carcinoma. Italian Group for the Study of Adrenal Cancer. *Cancer.* 1998;83:2194-200.
32. BONACCI R, GIGLIOTTI A, BAUDIN E et al. Cytotoxic therapy with etoposide and cisplatin in advanced adrenocortical carcinoma. *Reseau Comete INSERM. Br J Cancer.* 1998;78:546-9.
33. WILLIAMSON SK, LEW D, MILLER GJ, BALCERZAK SP, BAKER LH, CRAWFORD ED. Phase II evaluation of cisplatin and etoposide followed by mitotane at disease progression in patients with locally advanced or metastatic adrenocortical carcinoma: a Southwest Oncology Group Study. *Cancer.* 2000;88(5):1159-65.
34. BERRUTI A, TERZOLO M, SPERONE P et al. Etoposide, doxorubicin and cisplatin plus mitotane in the treatment of advanced adrenocortical carcinoma : a large prospective phase II trial. *Endocr Relat Cancer* 2005; 12 : 657-66.
35. SPERONE P, BERRUTI A, GORZEGNO G et al. Long-term disease free survival in a patient with metastatic adreno-cortical carcinoma after complete pathological response to chemotherapy plus mitotane. *J Endocrinol Invest* 2006;29:560-2.
36. VAN DITZHUIJSEN CIM, VAN DE WEIJER R, HAAK HR. Adrenocortical carcinoma. *Neth J Med* 2007; 65 : 55-59.
37. FASSNACHT M, HAHNER S, POLAT B et al. Efficacy of adjuvant radiotherapy of the tumor bed on local recurrence of adrenocortical carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91:4250-2.
38. LUCON AM, PEREIRA MA, MENDONÇA BB, ZERBINI MC, SALDANHA LB, ARAP S. Adrenocortical tumors: results of treatment and study of Weiss's score as a prognostic factor. *Rev. Hosp. Clin.* 2002 ;57:251-6.
39. TRITOS NA, CUSHING GW, HEATLEY G, LIBERTINO JA. Clinical features and prognostic factors associated with adrenocortical carcinoma: Lahey Clinic Medical Center experience. *Am Surg.* 2000;66(1):73-9.
40. PATON BL, NOVITZKY YW, ZEREY M et al. Outcomes of adrenal cortical carcinoma in the United states. *Surgery* 2006; 140 : 914-20.