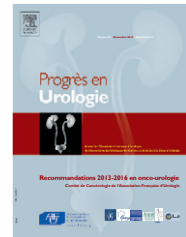




Disponible en ligne sur  
**SciVerse ScienceDirect**  
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France  
**EM|consulte**  
www.em-consulte.com



## RECOMMANDATIONS EN ONCO-UROLOGIE 2013

# Contribution 2013 du CCAFU au référentiel INCa : Tumeurs malignes de la surrénale

## CCAFU's contribution to the French National Cancer Institute's reference frame: Adrenal malignant tumors

P. Sèbe<sup>a</sup>, J. Rigaud<sup>a,\*</sup>, C. Avancès<sup>a</sup>, L. Brunaud<sup>b</sup>,  
C. Caillard<sup>b</sup>, P. Camparo<sup>a</sup>, B. Carnaille<sup>b</sup>, X. Durand<sup>a</sup>,  
A. Fléchon<sup>a</sup>, T. Murez<sup>a</sup>, M. Mathonnet<sup>b</sup>, F. Triponez<sup>b</sup>,  
E. Mirallié<sup>b</sup>, P. Coloby<sup>a</sup>, M. Soulié<sup>a</sup>, les membres  
de l'AFCE et les membres du CCAFU

<sup>a</sup>Membres du CCAFU-OGE (Comité de cancérologie de l'Association française d'urologie - sous-comité Organes génitaux externes et rétropéritone)

<sup>b</sup>Membre de l'AFCE (Association francophone de chirurgie endocrinienne)

### MOTS CLÉS

Tumeur maligne ;  
Cancer ;  
Surrénale ;  
Surrénalectomie ;  
Carcinome  
corticosurrénalien ;  
Pheochromocytome ;  
Métastase

### Résumé

**Introduction.** - Les tumeurs malignes de la surrénale sont des carcinomes corticosurrénaux (CCS), des phéochromocytomes malins (PCM) ou des tumeurs métastatiques. L'objectif de cet article a été de proposer des recommandations de prise en charge de ces tumeurs.

**Matériel et méthodes.** - Une revue de la littérature a été réalisée en reprenant les articles publiés dans PUBMED sur les tumeurs malignes de la surrénale.

**Résultats.** - La tomодensitométrie abdominale est l'examen initial de référence. Un diamètre > 6 cm, un aspect hétérogène, des limites irrégulières, une hyperdensité spontanée (> 20 UH) et un *wash-out* retardé sont des signes radiologiques de malignité. L'IRM permet de caractériser la tumeur avec une sensibilité de 89 %, et une spécificité de 99 %. Les dosages hormonaux sont recommandés au décours d'une consultation d'endocrinologie avant toute prise en charge. En cas de suspicion de CCS, la TEP-<sup>18</sup>F-DG est l'examen scintigraphique de référence. Pour le PCM, le traceur scintigraphique de choix est le <sup>18</sup>F-DOPA qui est plus sensible que le MIBG. Ces examens scintigraphiques ont une sensibilité proche de 100 % et permettent un bilan des métastases à distance. La place de la biopsie percutanée est limitée. Elle ne doit être faite qu'après avoir exclu un phéochromocytome et doit être évitée en cas de suspicion de corticosurrénalome malin. Elle n'est indiquée qu'en cas de suspicion de métastase surrénalienne.

En cas de stade localisé et de tumeur extirpable, le traitement de 1<sup>re</sup> intention est chirurgical. Il est rarement curatif du fait d'un risque élevé de récurrence. Pour les CCS, un traitement adjuvant par mitotane ou une radiothérapie complémentaire peut être proposé. Pour les PCM, une radiothérapie métabolique à la <sup>131</sup>I-MIBG est proposée. En

\*Auteur correspondant.

Adresse e-mail : jerome.rigaud@chu-nantes.fr (J. Rigaud).

cas de stade avancé ou de tumeur inextirpable, une chimiothérapie de 1<sup>re</sup> intention est indiquée.

En cas de métastase surrénalienne, le traitement chirurgical par surrenalectomie est recommandé en fonction du type et du pronostic du cancer primitif.

**Conclusion.** - Le bilan préopératoire biologique, morphologique et scintigraphique est essentiel avant toute prise en charge. Le traitement de 1<sup>re</sup> intention est chirurgical si la pièce est extirpable mais doit être complété par un traitement adjuvant pour limiter le risque de récurrence.

© 2013 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

## KEYWORDS

Cancer;  
Carcinoma;  
Adrenal;  
Adrenalectomy;  
Adrenocortical carcinoma;  
Pheochromocytoma;  
Metastase

## Summary

**Introduction.** - Malignant tumours of the adrenal gland are adrenocortical carcinomas (ACC), malignant pheochromocytomas (MPC) or metastatic tumours. The objective of this article is to propose guidelines for the management of these tumours.

**Material and Methods.** - A review of the literature was performed by selecting articles on malignant tumours of the adrenal gland published in PUBMED.

**Results.** - Abdominal computed tomography is the reference first-line examination. A diameter > 6 cm, a heterogeneous appearance, irregular margins, spontaneous high density (> 20 HU) and delayed wash-out are radiological signs of malignancy. MRI can be used to characterize the tumour with a sensitivity of 89 % and a specificity of 99 %. Hormone assays and an endocrinology consultation are recommended before any management. When ACC is suspected, <sup>18</sup>F-DOPA is the reference scintigraphic examination, while the isotope of choice for MPC is <sup>125</sup>I-MIBG, which is more sensitive than MIBG. These scintigraphic examinations have a sensitivity close to 100 % and allow staging of distant metastases. Percutaneous biopsy has a limited place in the diagnostic work-up. It is only indicated in the case of suspected adrenal metastasis after having excluded pheochromocytoma and must not be performed in the case of suspected adrenocortical carcinoma.

Surgery is first-line treatment for localized and resectable tumours, but is rarely curative due to the high recurrence rate. For ACC, adjuvant therapy by mitotane or adjuvant radiotherapy can be proposed. Metabolic radiotherapy with <sup>131</sup>I-MIBG can be proposed for the treatment of MPC. First-line chemotherapy is indicated in the case of advanced disease or unresectable tumour. Surgical treatment of adrenal metastasis by adrenalectomy is recommended depending on the type and prognosis of the primary cancer.

**Conclusion.** - Preoperative laboratory, morphological and scintigraphic assessment is essential before any management. First-line treatment is surgical when the tumour is resectable, but must be completed by adjuvant therapy to limit the risk of recurrence.

© 2013 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

## Introduction

Les tumeurs malignes de la surrénale sont des tumeurs primitives : carcinome corticosurrénalien (ou corticosurrénalome malin) ou phéochromocytome malin (tumeur de la médullo-surrénale), ou des tumeurs métastatiques. Cet article actualise les recommandations établies par le CCAFU en 2010 [1].

Les tumeurs de la surrénale sont fréquentes, mais elles sont rarement malignes. Les incidentalomes surrénaliens ont une fréquence d'environ 5 % sur les examens tomographiques de l'abdomen [2]. La probabilité qu'un incidentalome surrénalien soit une tumeur maligne est faible (< 5 %). Les adénomes corticosurrénaliens (75 %) et les myéolipomes (6 %) sont les tumeurs les plus fréquentes [3]. En revanche, en cas d'antécédent de cancer, les incidentalomes surrénaliens sont plus fréquents (9 à 13 %) avec une probabilité de 26 à 36 % d'être une métastase surrénalienne [2].

## Épidémiologie

### Carcinome corticosurrénalien (CCS)

Cette tumeur rare représente moins de 0,2 % des cancers (incidence annuelle de 0,5 à 2 par million). Il est plus fréquent chez la femme (sex-ratio de 1,5), avec deux pics d'incidence : dans l'enfance (avant 5 ans) et entre 40 et 50 ans [4].

### Phéochromocytome malin (PCM)

Ils représentent environ 10 % de l'ensemble des phéochromocytomes, dont l'incidence annuelle est de 6 par million [5]. Un pic de fréquence est observé entre 30 et 40 ans. En l'absence de critères histologiques formels, le PCM est défini par l'existence de localisations secondaires dans des organes dépourvus de tissu chromaffine (foie, poumon, os, etc.). Ils sont plus fréquents en cas de phéochromocytomes extra-surrénaliens ou paragangliomes (30-40 %).

## Métastase surrénalienne

Parmi les tumeurs malignes de la surrénale les plus fréquentes, les cancers primitifs sont en premier lieu : cancer du poumon, cancer du rein, cancer du sein, mélanome malin, cancer de l'estomac, cancer colorectal et lymphome. Une localisation surrénalienne isolée est rare, mais reste souvent confinée à l'intérieur de la capsule surrénalienne, d'où l'intérêt d'une chirurgie d'exérèse [6].

## Recommandations diagnostiques de tumeur maligne

### Diagnostic clinique

#### Carcinome corticosurrénalien

Environ 60 % des CCS sont sécrétants : cortisol (~ 30 %), androgènes (~ 20 %), œstrogènes (~ 10 %), sécrétion mixte (~ 35 %). La rapidité d'installation d'un syndrome de Cushing et/ou de signes de virilisation chez une femme ou de féminisation chez un homme est un signe de malignité. Un tiers des tumeurs virilisantes est malin. Les tumeurs féminisantes sont toujours presque malignes, ce qui représente 10 % des CCS [3]. Les CCS sont le plus souvent sporadiques. Ils sont rarement associés à d'autres néoplasies endocriniennes (NEM de type 1, syndrome de Beckwith-Widman, syndrome de Li-Fraumeni). Volume de la tumeur, douleurs lombaires, fièvre, anorexie et amaigrissement sont également des signes de malignité.

#### Phéochromocytome malin

Il n'y a pas de signe clinique évocateur de malignité. Les PCM sont sécrétants dans 85 % des cas. La présentation clinique est identique à celle de la forme bénigne : poussées hypertensives, palpitations, céphalées, etc. En revanche, la persistance de taux élevés de méthoxy-amines plasmatiques ou urinaires, de signes cliniques après la surrénalectomie est très évocatrice de métastases résiduelles. La majorité des PCM est sporadique (75 %). Les PCM peuvent également survenir dans le cadre de maladies héréditaires : maladie de von Hippel-Lindau, mutation SDHB, NEM de type 2, neurofibromatose de type 1, syndrome de Sturge-Weber, sclérose tubéreuse.

#### Métastase surrénalienne

En cas de métastase surrénalienne synchrone, les signes cliniques sont dominés par ceux du cancer primitif et d'éventuelles autres localisations. Si la métastase surrénalienne est métachrone et isolée, elle est souvent asymptomatique et découverte au cours de la surveillance du cancer primitif.

### Diagnostic biologique

Avant d'évaluer les critères d'imagerie, il est important, dans un premier temps, d'éliminer (ou confirmer) un diagnostic de phéochromocytome par un dosage biologique.

Les dosages hormonaux (Tableau 1) sont recommandés au décours d'une consultation d'endocrinologie. La sécrétion d'hormones sexuelles ou mixte (cortisol et hormones sexuelles) est un argument de malignité. La méthoxytyramine plasmatique est un nouveau marqueur de PCM [7,8].

**Tableau 1.** Bilan hormonal recommandé par l'ENSAT (*European Network for the Study of Adrenal Tumors*).

Type d'hormone	Bilan biologique
Glucocorticoïdes (minimum 3 des 4 tests)	- Test à la dexaméthasone (1 mg à 23 h), « freinage minute » - Cortisol libre urinaire (urines de 24 h) - Cortisolémie à 8 h - ACTH (plasma)
Stéroïdes sexuels et précurseurs stéroïdiens	- DHEA-S sérique - 17-OH-progesterone sérique - Androstènedione sérique - Testostérone sérique - 17 $\beta$ -estradiol sérique (homme et femme ménopausée) - 17 cét- et 17 hydroxystéroïdes urinaires (urines de 24 h)
Minéralocorticoïdes	- Kaliémie - Ratio aldostérone/rénine (HTA et/ou hypokaliémie)
Catécholamines	- Catécholamines urinaires (urines de 24 h) - Méthoxytyramine, méta- et normétanéphrine (plasma)

### Diagnostic radiologique

#### Taille de la tumeur

Elle n'est pas un facteur prépondérant, mais un diamètre tumoral > 6 cm est un argument de malignité. Le risque de CCS est respectivement de 2, 6 et 25 à 98 % pour un diamètre tumoral < 4 cm, de 4 à 6 cm et > 6 cm [9]. La spécificité est respectivement de 52, 80, 95 et 98 % pour des diamètres > 4 cm, > 6 cm, > 8 cm ou > 10 cm [10]. Compte-tenu de la croissance tumorale généralement rapide des CCS, il a été proposé pour les incidentalomes initialement surveillés de refaire une tomodensitométrie abdominale à 6 mois et 1 an. En cas de stabilité, il n'y a pas d'argument pour recommander un suivi radiologique ultérieur [9].

Pour les PCM, la spécificité est respectivement de 20, 65 et 89 % pour des diamètres  $\geq$  4 cm,  $\geq$  6 cm et  $\geq$  8 cm [11].

#### Caractéristiques TDM

Les tumeurs malignes ont une densité spontanée plus importante que les tumeurs bénignes : 39 UH ( $\pm$  14) pour les CCS, 44 UH ( $\pm$  11) pour les PM et 34 UH ( $\pm$  11) pour les métastases surrénaliennes contre 8 UH ( $\pm$  18) pour les adénomes surrénaliens [12]. Une densité spontanée supérieure à 20 UH, un aspect hétérogène, des limites irrégulières témoignant d'un envahissement local sont des arguments en faveur de la malignité. Une densité  $\leq$  10 UH affirme la bénignité.

Le rehaussement à l'injection des CCS, des PCM et des métastases surrenaliennes est significativement plus élevé que celui des adénomes, mais c'est surtout la lenteur du *wash-out* qui est caractéristique [2,12]. La rétention relative du produit de contraste est caractéristique des tumeurs malignes.

### Caractéristiques IRM

L'IRM permet de caractériser la tumeur avec une sensibilité de 89 %, et une spécificité de 99 % [13]. Elle apprécie mieux que la TDM l'envahissement local et un éventuel envahissement de la veine cave inférieure. Elle permet un diagnostic plus précis des localisations extra-surrenaliennes des PCM. CCS et PCM ont une densité différente sur les séquences T1. La prise de contraste après injection de gadolinium est importante avec un hypersignal caractéristique des PCM sur les séquences T2. La grande lenteur du *wash-out*, après injection de gadolinium, est caractéristique des CCS. Cependant, l'amélioration de la TDM permet de diminuer la place de l'IRM dans le bilan d'une tumeur surrenalienne.

### Caractéristiques scintigraphiques

En cas de suspicion de CCS, la TEP-18FDG est l'examen scintigraphique de référence [14]. Le rapport SUVmax (*Standard Uptake Value*) de la tumeur sur celui du foie permet de distinguer les tumeurs corticosurrenaliennes avec une sensibilité proche de 100 % [14]. La TEP est également utile pour le diagnostic des métastases à distance.

Le traceur de choix pour diagnostiquer un PCM et ses localisations secondaires est le 18F-DOPA, dont la sensibilité est proche de 100 %. Il est plus sensible que le MIBG. Il peut éventuellement être couplé au 18FDG [15].

### Diagnostic anatomopathologique

#### Biopsie percutanée

La place de la biopsie percutanée est limitée pour plusieurs raisons. En cas de suspicion de CCS, elle est contre-indiquée en raison du risque de dissémination tumorale liée à la rupture capsulaire. Dans le cadre d'un PCM, elle est classiquement contre-indiquée. La seule indication est une suspicion de métastase surrenalienne ou celle d'un lymphome ou d'un sarcome rétro-péritonéal.

### Scores histopronostiques

#### Carcinome corticosurrenalien

Le score de Weiss est un score histopronostique qui prend en compte 9 critères histologiques ou cytologiques qui sont : un grade nucléaire élevé, un nombre de mitoses élevé, des mitoses anormales, une nécrose tumorale, une architecture diffuse, < 25 % de cellules claires, un franchissement capsulaire, une invasion sinusoidale et une invasion veineuse (1 point par item). Un score supérieur à 3 est en faveur d'une tumeur maligne. Des marqueurs immunohistochimiques peuvent également être utilisés avec en premier lieu le ki67 dont l'expression est un argument de malignité de mauvais pronostic [16].

#### Phéochromocytome malin

Le diagnostic anatomopathologique de malignité est difficile à établir et est controversé en l'absence de localisation secondaire. Actuellement, la seule preuve formelle de malignité est l'envahissement des organes de voisinage ou les métastases à distance.

Un score appelé PASS (*Pheochromocytoma of the Adrenal gland Scaled Score*) a été proposé : atypies nucléaires (1), > 2 mitoses/10 HPF (2), mitoses atypiques (2), cellularité (2), monotonie cellulaire (2), architecture diffuse (2), nécrose (2), invasion vasculaire (1), invasion capsulaire (1), envahissement extra-surrenalien (1). Il peut être discordant avec d'autres critères immunohistochimiques et n'est pas recommandé en pratique courante [17].

### Classifications

La classification TNM des CCS date de 2009 (Tableau 2). La classification ENSAT reprend la classification TNM et distingue 4 stades (Tableau 3). Les stades I et II sont ceux des tumeurs localisées, le stade III, des tumeurs localement avancées et le stade IV, des tumeurs métastatiques [18].

**Tableau 2.** Classification TNM 2009 du carcinome corticosurrenalien.

pT	Tumeur primitive
pTx	Tumeur primitive non évaluable
pT0	Absence de tumeur primitive
pT1	Tumeur < 5 cm, pas d'extension en dehors de la surrenale
pT2	Tumeur > 5 cm, pas d'extension en dehors de la surrenale
pT3	Tumeur quelle que soit la taille avec envahissement local, mais sans atteinte des organes adjacents (rein, diaphragme, gros vaisseaux, pancréas, foie)
pT4	Tumeur quelle que soit la taille avec envahissement des organes adjacents (rein, diaphragme, gros vaisseaux, pancréas, foie)
pN	Extension régionale ganglionnaire
pNx	Ganglions régionaux non évaluables
pN0	Pas d'extension ganglionnaire régionale
pN1	Métastase ganglionnaire régionale
M	Extension métastatique à distance
Mx	Extension à distance non évaluable
M0	Absence de métastase distante
M1	Métastase à distance

**Tableau 3.** Classification ENSAT du carcinome corticosurrénalien [18].

Stade	T	N	M
Stade I	T1	NO	MO
Stade II	T2	NO	MO
Stade III	T1-T2	N1	MO
	T3-T4	NO-N1	MO
Stade IV	T1-T4	NO-1	M1

Il n'y a pas de classification TNM pour les PCM.

## Pronostic

### *Carcinome corticosurrénalien*

La survie spécifique à 5 ans est de 82 % pour le stade I, 58 % pour le stade II, 55 % pour le stade III et 18 % pour le stade IV [18]. L'absence de marge chirurgicale envahie (R0) est une condition indispensable à la survie à long terme [19]. De même, la rupture capsulaire est prédictive de récurrence.

### *Phéochromocytome malin*

Pour le PCM, les facteurs péjoratifs sont le volume tumoral et le nombre de métastases viscérales (os, foie, poumon, adénopathies). Le taux de survie à 5 ans varie de 40 à 74 % [5].

## Recommandations thérapeutiques

### Carcinome corticosurrénalien

#### Stades localisés (I et II)

##### *Traitement chirurgical*

C'est le traitement de référence [8]. En cas de stade II, il est proposé d'effectuer une chirurgie d'exérèse large afin de réduire le taux de récurrence locale. À droite, une néphrectomie peut être réalisée. À gauche, une spléno-pancréatectomie caudale plus ou moins associée à une néphrectomie peut être réalisée. La pièce opératoire devant être réséquée en monobloc sans effraction capsulaire.

Un curage ganglionnaire loco-régional systématique améliorerait le *staging* et la survie [8, 19, 20]. La chirurgie itérative semble le meilleur traitement des récurrences locales, en cas de récurrence tardive (>12 mois) et de chirurgie initiale R0 [21].

La place de la laparoscopie reste limitée [22]. Elle est la voie d'abord de choix des tumeurs surrenaliennes bénignes mais elle est plus discutée pour les tumeurs malignes. Le diagnostic de CCS n'est pas une contre-indication, mais une conversion apparaît obligatoire en cas de découverte per-opératoire d'un envahissement local. La laparoscopie

n'est envisageable qu'en l'absence de signe d'infiltration locale sur l'imagerie et par un chirurgien expérimenté, pour une survie globale comparable à celle de la chirurgie ouverte [23].

##### *Traitement adjuvant*

Il est justifié par le risque élevé de récurrence (> 50 %) [8].

##### Radiothérapie adjuvante

Une radiothérapie adjuvante du lit tumoral peut être indiquée. Compte tenu de la faiblesse des effectifs des différentes séries publiées, il n'existe pas d'étude comparative prospective prouvant l'efficacité de la radiothérapie sur la survie globale. Elle est proposée pour les stades I-II R1. L'irradiation du lit tumoral doit débuter dans les 3 mois qui suivent la chirurgie pour une dose totale de 50 à 60 Gy. Un traitement concomitant par mitotane semble justifié, même s'il n'y a pas de preuve d'efficacité d'un traitement combiné [24].

##### Traitement médical adjuvant

L'efficacité du mitotane (Lysodren®) a été démontrée pour les stades I-II R0 [25]. La médiane de survie sans récurrence était de 42 mois dans le groupe mitotane contre 10 et 25 mois dans 2 groupes contrôles non traités [25]. Le mitotane était bien toléré avec principalement des effets secondaires de grade 1 et 2 (toxicité digestive et nerveuse) qui ont nécessité une réduction de dose chez 13 % des patients. La durée du traitement adjuvant est de 2 ans avec contrôle régulier de la mitotanémie [8].

#### Stades localement avancés et métastatiques (III et IV)

##### *Traitement chirurgical*

Pour les stades III, la chirurgie garde une place si elle peut être complète avec une résection des organes de voisinage associée à la surrenalectomie.

##### *Mitotane (Lysodren®)*

Il est indiqué en monothérapie en cas de tumeur lentement progressive avec un taux de réponse variant de 13 à 35 % [8]. Il peut améliorer la qualité de vie en cas de tumeur sécrétante.

##### *Chimiothérapie*

En cas de tumeur rapidement évolutive, il est recommandé en première ligne d'utiliser une association etoposide, doxorubicine, cisplatine (EDP) et mitotane ou streptozocine et mitotane. Il n'y a pas eu de différence significative sur la survie globale : 14,8 mois pour EDP-mitotane vs 12 mois pour streptozocine-mitotane. La toxicité a été identique mais le taux de réponse a été significativement meilleur pour EDP-mitotane [26].

## Phéochromocytome malin

### Traitement chirurgical

Première étape du traitement, il est rarement curatif. L'objectif est de réaliser une surrenalectomie associée à des métastasesectomies en cas de diagnostic préopératoire de PCM. Le rationnel est de réduire la production de catécholamines et de diminuer la masse tumorale en vue d'un traitement adjuvant. En cas de métastases hépatiques multiples, les techniques de chimio-embolisation, de cryoablation ou de radiofréquence ont montré leur efficacité [5].

La voie d'abord laparoscopique est limitée aux tumeurs sans envahissement local. En cas de PCM diagnostiqué secondairement, il n'a pas été observé de récurrence plus importante après laparoscopie, mais les effectifs des études sont faibles.

### Radiothérapie métabolique à la MIBG

En cas de scintigraphie positive, la radiothérapie métabolique à la <sup>131</sup>I-MIBG est indiquée comme traitement adjuvant. Elle donne des réponses tumorales variables (24 à 45 %), avec une faible toxicité. Une rémission de plus de 2 ans a été observée pour 25 à 30 % des patients [5].

### Chimiothérapie

Elle est indiquée en 1<sup>re</sup> intention en cas de tumeur non opérable ou d'échec de la radiothérapie métabolique. Le protocole de chimiothérapie le plus employé est une association cyclophosphamide-vincristine-dacarbazine (CVD) dont les taux de réponse sont extrêmement variables. Le taux de réponse biologique varie en effet de 0 à 78 % et la réponse tumorale de 0 à 50 % [5]. La réponse, quand elle est présente, est de courte durée (< 2 ans). Les données sur d'autres associations sont limitées.

### Métastase surrénalienne

En cas de métastase surrénalienne métachrone et isolée, le traitement chirurgical par surrenalectomie apporte un gain de survie, qui dépend évidemment de l'origine du cancer primitif. Toute tumeur confondue, la médiane de survie varie de 20 à 30 mois après surrenalectomie contre 6 à 8 mois sans [6].

### Conclusion

Le bilan préopératoire est essentiel. Il est biologique, morphologique, scintigraphique et parfois génétique (Tableau 4).

Tableau 4. Recommandations diagnostiques et thérapeutiques.				
Recommandations	Carcinome corticosurrénalien	Phéochromocytome malin	Métastase surrénalienne	Grades des recommandations
Diagnostic				
Biologiques	- Bilan hormonal	- Bilan hormonal et génétique		B
Imagerie	- TDM/IRM - TEP-FDG	- TDM/IRM - TEP-FDOPA	- TDM - TEP-FDG	B
Thérapeutique: stade localisé				
1 <sup>re</sup> intention	- Surrenalectomie	- Surrenalectomie et réduction tumorale	- Surrenalectomie	B
Adjuvant	- Mitotane et/ou radiothérapie externe (R1-R2)	- Radiothérapie métabolique à la MIBG		C
Thérapeutique : stade métastatique ou non opérable				
1 <sup>re</sup> intention	- Chimiothérapie (EDP) + mitotane ou streptozocine+ mitotane	- Chimiothérapie (CVD)		C
Surveillance				
	- TDM/TEP-FDG tous les 3 mois	- TEP-FDOPA		C

La chirurgie surrénalienne présente une morbidité faible dans des mains expérimentées. Pour les CCS, les gestes de résection associés doivent être envisagés dans les stades II et sont effectués dans le même temps opératoire.

La chirurgie du PCM nécessite un environnement médico-chirurgical entraîné à cette prise en charge. Le diagnostic doit être fait en préopératoire. Une étude génétique est indispensable.

#### CE QU'IL FAUT RETENIR

- **Diagnostic clinique** : la rapidité d'installation d'un syndrome endocrinien (Cushing, féminisation ou virilisation) est un signe de malignité ; 60 % des carcinomes corticosurrénaux sont sécrétants.
- **Diagnostic radiologique** : un diamètre > 6 cm, un aspect hétérogène, des limites irrégulières, une hyperdensité spontanée (> 20 UH) et un *wash-out* retardé sont des signes radiologiques de malignité.
- **Diagnostic scintigraphique** : TEP-FDG en cas de CCS et TEP-FDOPA en cas de PCM.
- **Le traitement chirurgical** est le traitement de 1<sup>re</sup> intention quand la pièce est extirpable. Il est rarement curatif. La voie laparoscopique est possible en l'absence d'envahissement local.
- Pour le CCS, le traitement adjuvant est le mitotane.
- Pour le PCM, le traitement adjuvant de 1<sup>re</sup> intention est la radiothérapie métabolique à la MIBG.

#### Liens d'intérêts

J. Rigaud : Essais cliniques (Ligue contre le cancer INNATE PHARMA, Ipsen, Pfizer, Baxter, Lilly, Astellas, Takeda, Grunenthal) ; Rapports d'expertise (INCa) ; Conseil (Intuitive Surgical) ; Conférences : intervenant (Novartis, Ipsen, Takeda, GSK, AstraZeneca, Astellas, Intuitive Surgical) ; Conférences : auditeur (Pierre Fabre, Ipsen, Takeda, Sanofi, Astellas, Grunenthal, Intuitive Surgical).

P. Camparo : Conférences : invitations en qualité d'intervenant (Sanofi).

X. Durand : Essais cliniques : (Pierre Fabre, Ipsen, Takeda) ; Conférences : intervenant (Sanofi, Janssen) ; Conférences : auditeur (Astellas).

T. Murez : Rapports d'expertise (Janssen) ; Conférences : intervenant (Sanofi) ; Conférences : auditeur (Janssen, Zambon, Ferring, Astellas, Ipsen, Takeda, Pfizer, GSK).

P. Coloby : Essais cliniques (Ferring, Sanofi Aventis) ; Conseil (Ferring, Janssen, Keocyt) ; Conférences : intervenant (Astellas, AstraZeneca, Ferring, Janssen, Novartis, Pierre Fabre, Takeda) ; Conférences : auditeur (Astellas, Ferring, GSK, Ipsen, Janssen, Novartis, Pierre Fabre, Takeda).

M. Soulié : Essais cliniques (AFU-GETUG - PHRC) ; Rapports d'expertise (HAS et INCa) ; Conseil (Boards Ferring, Sanofi, Janssen) ; Conférences : intervenant (Astellas, GSK, Ipsen, Janssen, Pierre Fabre, Novartis, Sanofi, Takeda, Zambon) ; Conférences : auditeur (Ipsen, Ferring, Janssen, Pierre Fabre).

P. Sebe, C. Avancès, L. Brunaud, C. Caillard, B. Carnaille, A. Fléchon, M. Mathonnet, F. Triponez et E. Mirailié ont déclaré n'avoir aucun lien d'intérêts pour cet article.

#### Références

- [1] Sebe P, Rigaud J, Avancès C, Brunaud L, Caillard C, Camparo P, et al. Tumeurs malignes de la surrénale : Contribution du CCAFU au référentiel INCa. *Prog Urol* 2010;20:S310-6.
- [2] Blake MA, Cronin CG, Boland GW. Adrenal imaging. *AJR Am J Roentgenol* 2010;194:1450-60.
- [3] Song JH, Chaudhry FS, Mayo-Smith WW. The incidental adrenal mass on CT: prevalence of adrenal disease in 1,049 consecutive adrenal masses in patients with no known malignancy. *AJR Am J Roentgenol* 2008;190:1163-8.
- [4] Allolio B, Fassnacht M. Clinical review: Adrenocortical carcinoma: clinical update. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:2027-37.
- [5] Scholz T, Eisenhofer G, Pacak K, Dralle H, Lehnert H. Clinical review: Current treatment of malignant pheochromocytoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:1217-25.
- [6] Kim SH, Brennan MF, Russo P, Burt ME, Coit DG. The role of surgery in the treatment of clinically isolated adrenal metastasis. *Cancer* 1998;82:389-94.
- [7] Eisenhofer G, Lenders JW, Siegert G, Bornstein SR, Friberg P, Milosevic D, et al. Plasma methoxytyramine: a novel biomarker of metastatic pheochromocytoma and paraganglioma in relation to established risk factors of tumour size, location and SDHB mutation status. *Eur J Cancer* 2012;48:1739-49.
- [8] Berruti A, Baudin E, Gelderblom H, Haak HR, Porpiglia F, Fassnacht M, et al. Adrenal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2012;23:vii131-8.
- [9] NIH state-of-the-science statement on management of the clinically inapparent adrenal mass (« incidentaloma »). *NIH Consens State Sci Statements* 2002;19:1-25.
- [10] 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.
- [11] Shen WT, Sturgeon C, Clark OH, Duh QY, Kebebew E. Should pheochromocytoma size influence surgical approach? A comparison of 90 malignant and 60 benign pheochromocytomas. *Surgery* 2004;136:1129-37.
- [12] Szolar DH, Korobkin M, Reittner P, Berghold A, Bauernhofer T, Trummer H, et al. Adrenocortical carcinomas and adrenal pheochromocytomas: mass and enhancement loss evaluation at delayed contrast-enhanced CT. *Radiology* 2005;234:479-85.
- [13] Honigschnabl S, Gallo S, Niederle B, Prager G, Kaserer K, Lechner G, 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.
- [14] Tessonnier L, Sebag F, Palazzo FF, Colavolpe C, De Micco C, Mancini J, et al. Does 18F-FDG PET/CT add diagnostic accuracy in incidentally identified non-secreting adrenal tumours? *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2008;35:2018-25.
- [15] Taieb D, Timmers HJ, Hindie E, Guillet BA, Neumann HP, Walz MK, et al. EANM 2012 guidelines for radionuclide imaging of pheochromocytoma and paraganglioma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2012;39:1977-95.
- [16] Wachenfeld C, Beuschlein F, Zwermann O, Mora P, Fassnacht M, Allolio B, et al. Discerning malignancy in adrenocortical tumors: are molecular markers useful? *Eur J Endocrinol* 2001;145:335-41.
- [17] Wu D, Tischler AS, Lloyd RV, DeLellis RA, de Krijger R, Van Nederveen F, et al. Observer variation in the application of the Pheochromocytoma of the Adrenal Gland Scaled Score. *Am J Surg Pathol* 2009;33:599-608.
- [18] Fassnacht M, Johansson S, Quinkler M, Bucsky P, Willenberg HS, Beuschlein F, et al. Limited prognostic value of the 2004 International Union Against Cancer staging classification for

- adrenocortical carcinoma: proposal for a Revised TNM Classification. *Cancer* 2009;115:243-50.
- [19] Icard P, Goudet P, Charpenay C, Andreassian B, Carnaille B, Chapuis Y, et al. Adrenocortical carcinomas: surgical trends and results of a 253-patient series from the French Association of Endocrine Surgeons study group. *World J Surg* 2001;25:891-7.
- [20] Reibetanz J, Jurowich C, Erdogan I, Nies C, Rayes N, Dralle H, et al. Impact of lymphadenectomy on the oncologic outcome of patients with adrenocortical carcinoma. *Ann Surg* 2012;255:363-9.
- [21] Erdogan I, Deutschbein T, Jurowich C, Kroiss M, Ronchi C, Quinkler M, et al. The role of surgery in the management of recurrent adrenocortical carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98:181-91.
- [22] Mir MC, Klink JC, Guillotreau J, Long JA, Miocinovic R, Kaouk JH, et al. Comparative outcomes of laparoscopic and open adrenalectomy for adrenocortical carcinoma: single, high-volume center experience. *Ann Surg Oncol* 2013;20:1456-61.
- [23] Porpiglia F, Fiori C, Daffara F, Zaggia B, Bollito E, Volante M, et al. Retrospective Evaluation of the Outcome of Open Versus Laparoscopic Adrenalectomy for Stage I and II Adrenocortical Cancer. *Eur Urol* 2010;57:873-8.
- [24] Polat B, Fassnacht M, Pfreundner L, Guckenberger M, Bratengeier K, Johanssen S, et al. Radiotherapy in adrenocortical carcinoma. *Cancer* 2009;115:2816-23.
- [25] Terzolo M, Angeli A, Fassnacht M, Daffara F, Tauchmanova L, Conton PA, et al. Adjuvant mitotane treatment for adrenocortical carcinoma. *N Engl J Med*. 2007;356:2372-80.
- [26] Fassnacht M, Terzolo M, Allolio B, Baudin E, Haak H, Berruti A, et al. Combination chemotherapy in advanced adrenocortical carcinoma. *N Engl J Med* 2012;366:2189-97.