



Approche pratique de la pathologie surrénalienne

Bruxelles Octobre 2011

M. PATEY

Laboratoire d'Anatomie Pathologique

CHU HRD – Reims

PLAN

- PRISE EN CHARGE D'UNE TUMEUR SURRENALIENNE
- TUMEURS DE LA CORTICOSURRENALE
- TUMEURS DE LA MEDULLOSURRENALE
- SEMINAIRE DE LAMES

- Les tumeurs de la surrénale sont fréquentes mais rarement malignes. Les **incidentalomes** surrénaliens ont une fréquence d'environ **5%** des examens tomodensitométriques de l'abdomen et des séries autopsiques
- La probabilité qu'un incidentalome soit une tumeur maligne est faible (5%).
- Le spectre des tumeurs surrénaliennes évolue car le diagnostic est plus précoce
- Les tumeurs **corticosurrénaliennes** (TCS) et les **phéochromocytomes** représente **85%** des tumeurs de l'adulte

- Bilan pré-opératoire essentiel :
 - Biologique, morphologique, radiologique scanner (ou IRM) TEP-FDG(bilan d'extension) parfois génétique
- Traitement :
 - chirurgie en première intention avec une morbidité faible dans mains expérimentées
 - traitements adjuvants possibles

Tumeur corticosurrénale (TCS)

- La plupart des TCS sont bénignes
- Carcinomes corticosurrénaux rares : 0,2% Kc
- Incidence : 0,5 - 2 cas /million Hbts/an
- Le plus souvent sporadique rarement associé à NEM type 1, syndrome de Beckwith-Wiedemann, Li-Fraumeni
- Mauvais pronostic et thérapeutique limitée

Rôle du pathologiste

- Etablir le diagnostic
- Différencier TB /TM
- Evaluer le pronostic

TCS représente un spectre de lésions allant de la TB à la TM

Dans certains cas la morphologie est limitée quant à l'évaluation du pronostic et représente un réel défi pour le pathologiste rendant nécessaire d'autres approches diagnostiques : immunohistochimiques, génétiques

Nodules corticaux surrénaliens

- 54% des autopsies, incidentalomes
- HTA, diabète, âge (7% patients de plus 70 ans)
- Un nodule dominant et plusieurs autres nodules
- Pathogenèse : hyperplasie compensatrice secondaire à processus ischémique ou atrophie
- Macro : 0,5-0,3cm, multiples et bilatéraux, et dépourvus de capsule
- Micro : circonscrits, cellules claires zone fasciculée > réticulée ; extrusion dans graisse périssurrénalienne
- Distinction difficile et arbitraire avec adénome

Adénomes corticosurrénaux

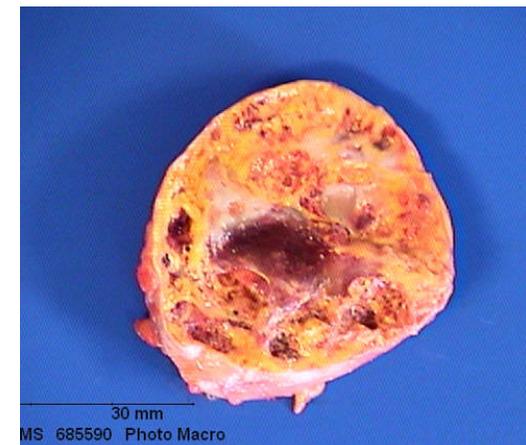
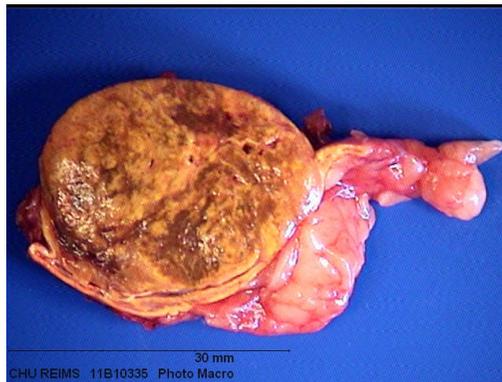
- Tumeurs les plus fréquentes sporadiques
- Fonctionnels ou non avec sécrétion des
 - Minéralocorticoïdes (syndrome de Conn)
 - Glucocorticoïdes (syndrome de Cushing)
 - Androgènes (virilisme)
 - Sécrétion subclinique (prétoxique)
- F > H
- Unilatéral ; occasionnellement bilatéral
- Imagerie : TDM; bien limitée, homogène, densité <10 UH

Adénome corticosurrénalien

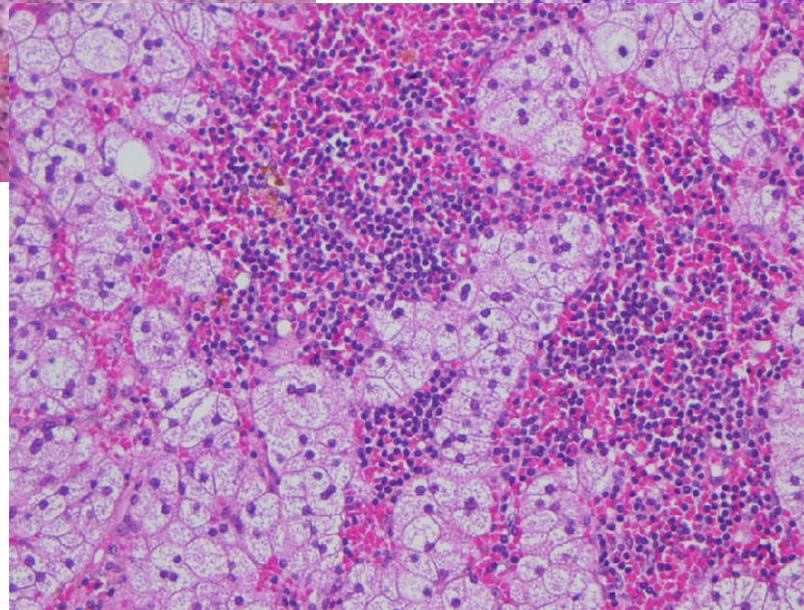
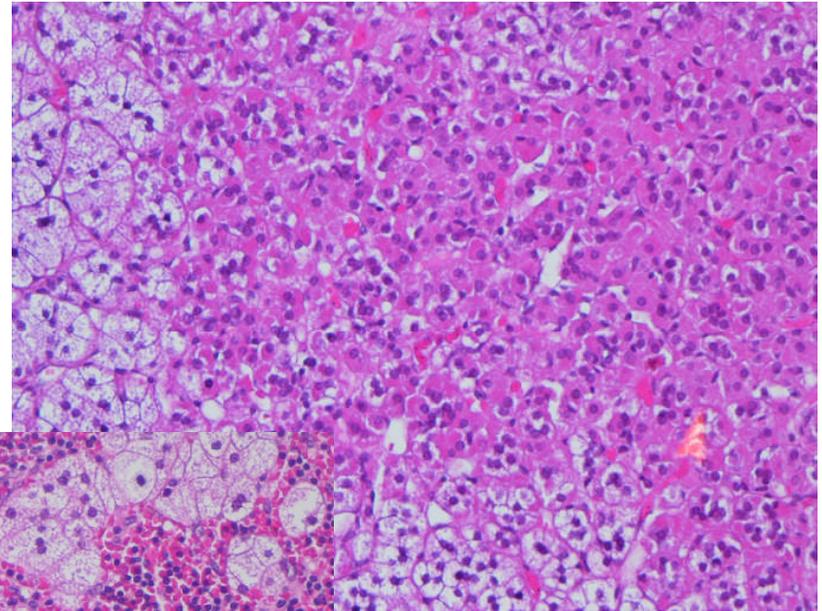
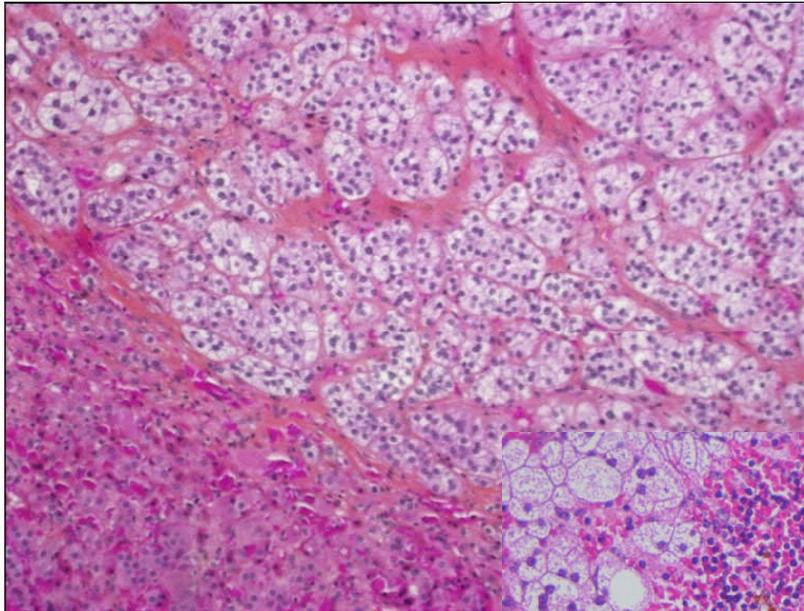
- **Macroscopie :**

+/- encapsulé, jaune soufre brun
parfois noir

< 3 cm et < 50gr

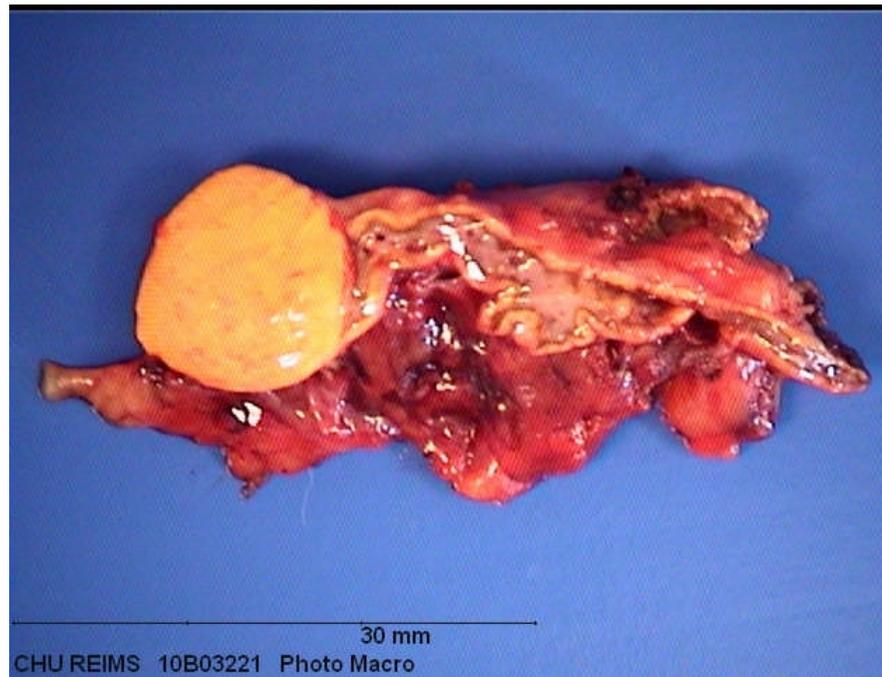


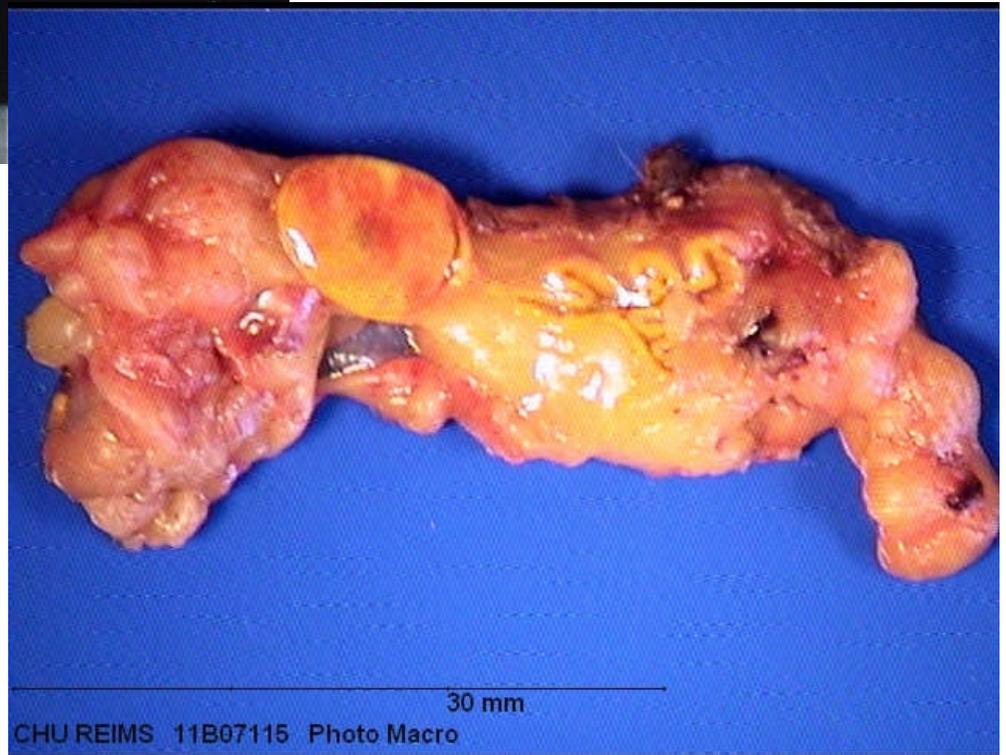
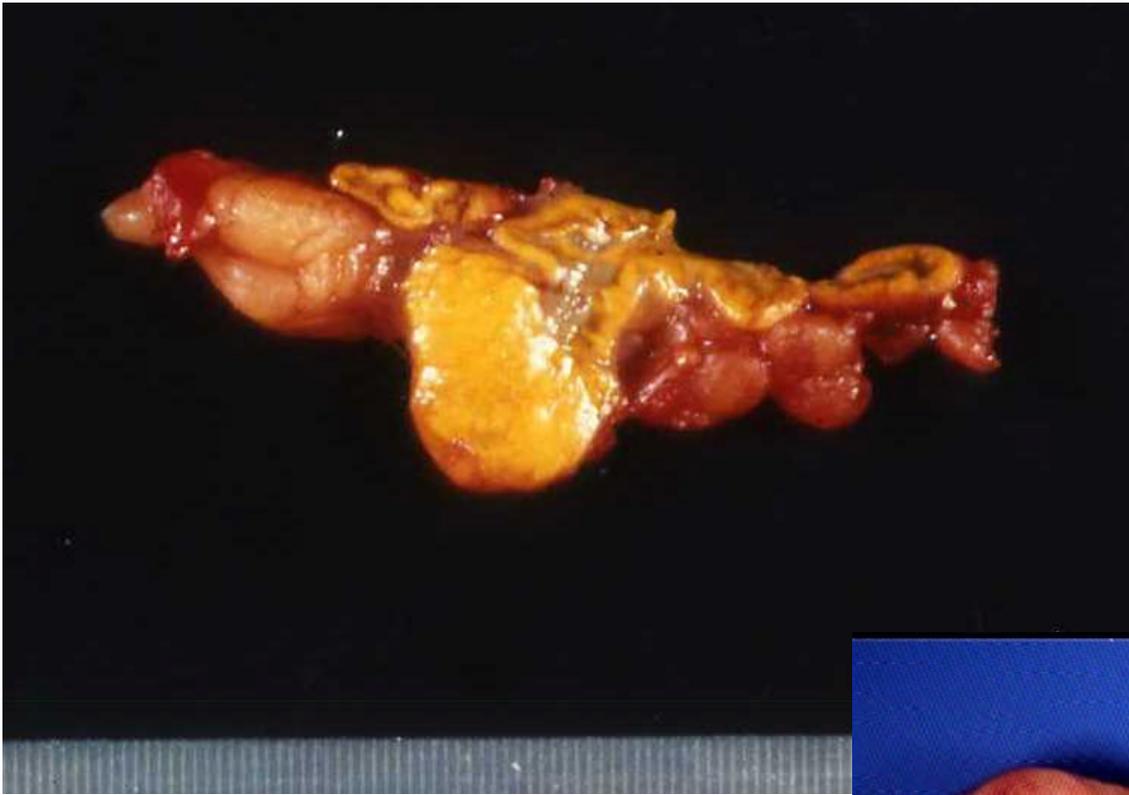
Microscopie : architecture alvéolaire de cellules spongiocytaires associées à des cellules compactes éosinophiles à noyau rond avec stroma de type sinusoidal. Pas de mitoses. Foyers de métaplasie myélolipomateuse



Adénome de Conn

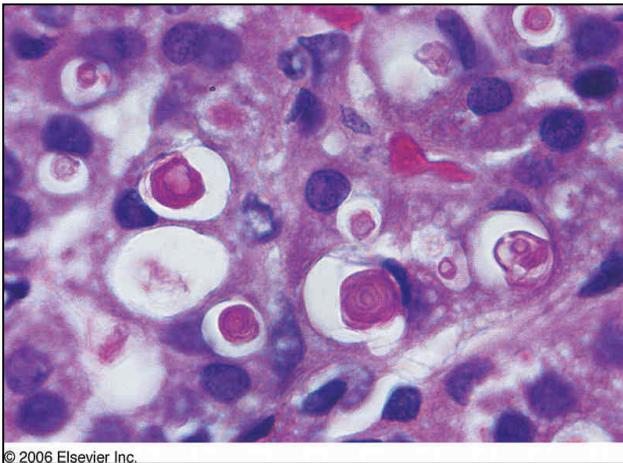
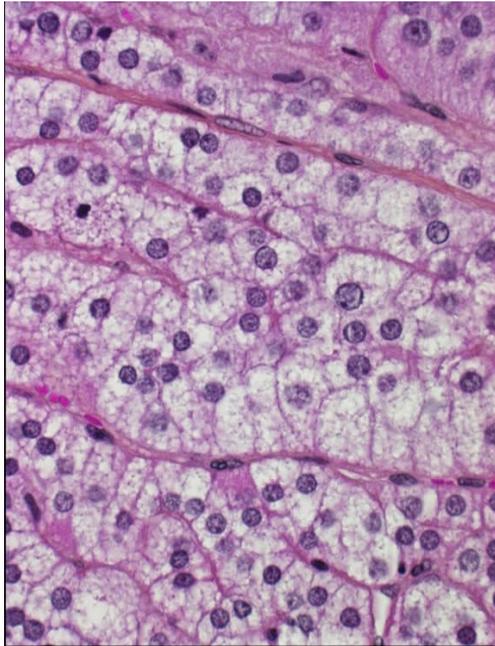
- Associé à un hyperaldostéronisme primaire, responsable de 1 à 10% des cause d'HTA est le plus fréquent des adénome surrénaliens et est pratiquement toujours bénin entre 30-50 ans
- Macroscopie : petit : 1,5cm en moyenne, de couleur jaune d'or souvent mal circonscrit, parfois difficile à reconnaître du cortex surrénalien associé à une hyperplasie micronodulaire adjacente



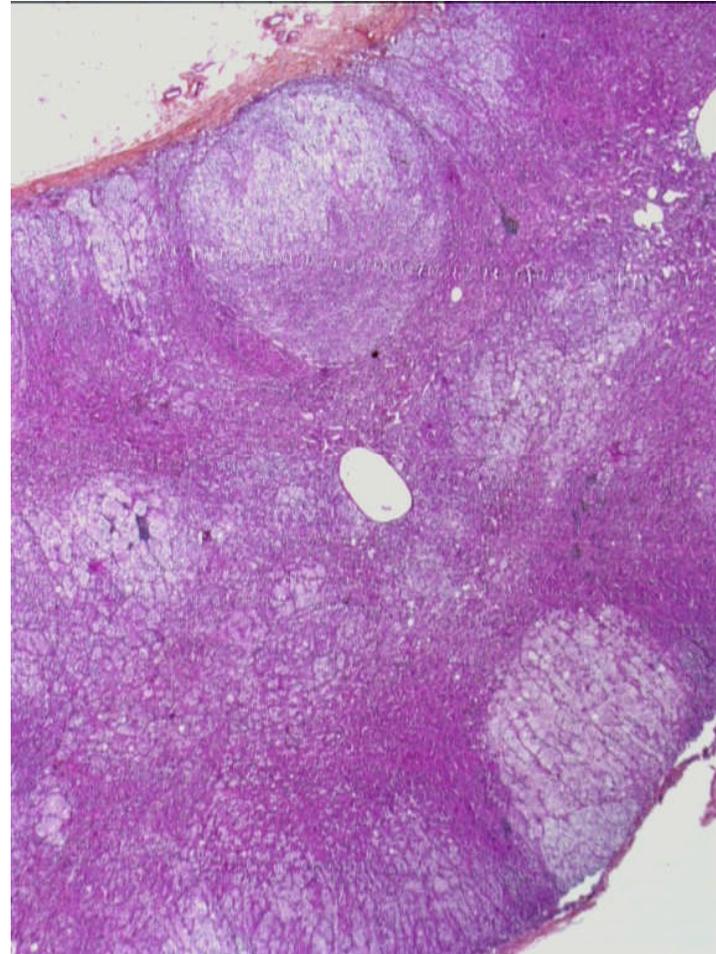


30 mm
CHU REIMS 11B07115 Photo Macro

Microscopie : architecture alvéolaire de cellules ressemblant à la glomérulée



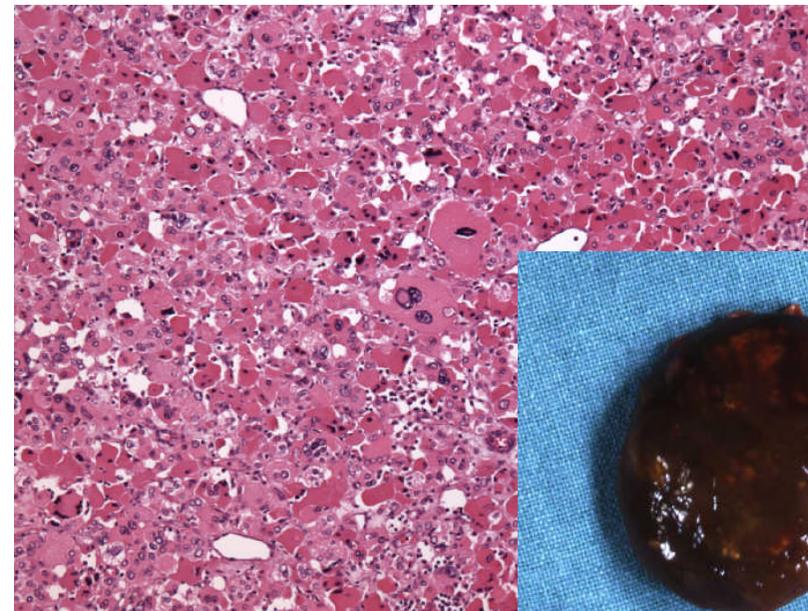
Inclusions intracytoplasmiques en cas de traitement par spironolactone



Hyperplasie micronodulaire de la corticale adjacente

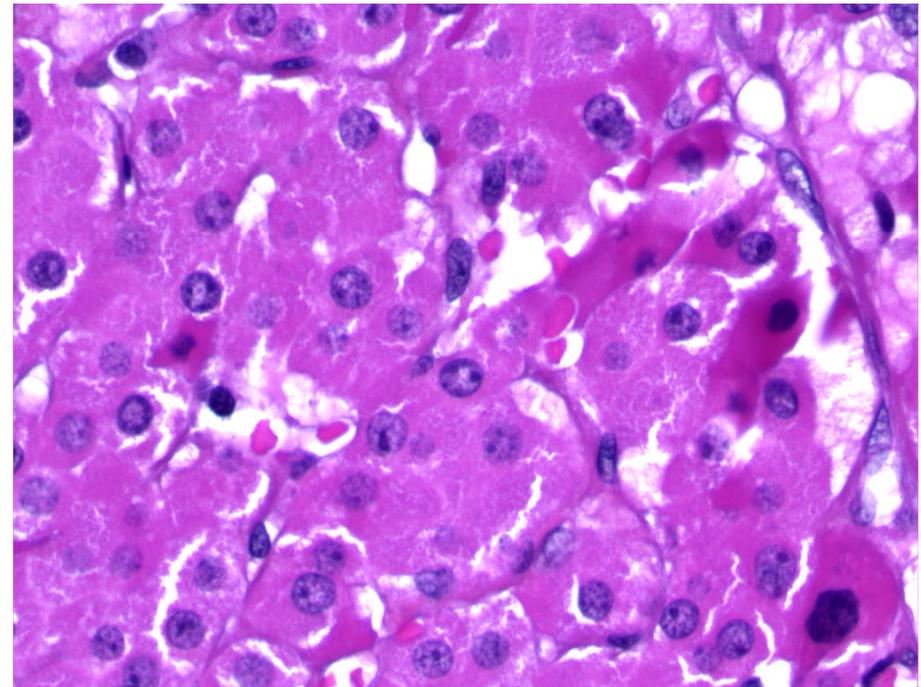
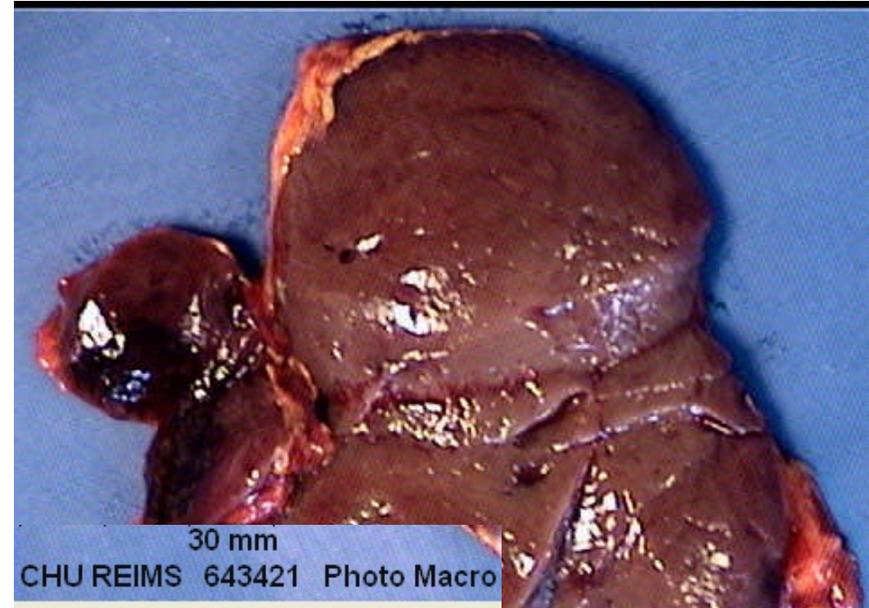
Adénomes corticosurrénaux

- Variantes :
 - Adénome pigmenté (Sd Cushing)
 - Adénome oncocytaire : rare ; sujets âgés ; volumineux ; plages de cellules oxyphiles avec atypies



Adénome virilisant

- Femme de 20 ans
- Syndrome de Beckwith Wiedemann confirmé par la découverte d'une déméthylation du gène *KNCQ10T*
- Découverte de 2 incidentalomes surrénaliens lors d'un bilan de douleurs abdominales, homogènes, prenant le contraste, de 6 et 3 cm et associés à une élévation de la testostérone à 1.30 ng/l
- Microscopie : cellules compactes éosinophiles



Carcinomes corticosurrénaux

- Rares, 0,2% de tous les cancers
- Incidence de 0,4 – 2/M hbts
- Le plus souvent sporadique rarement associé à NEM type 1 , syndrome de Beckwith-Wiedemann, Li-Fraumeni
- 2 pics ; chez l'enfant et entre 40-50 ans, F/H=1,5
- >50% localement invasifs et/ou métastatiques d'emblée
- Clinique :
 - Syndrome hormonal (60%)
 - Cushing isolé ou associé à un virilisme +++
 - Virilisme, féminisme ou hyperaldostéronisme isolés
 - Syndrome tumoral
 - Incidentalome
- Imagerie : TDM +++ hétérogène, irrégulière, >10-20 UH, IRM, TEP

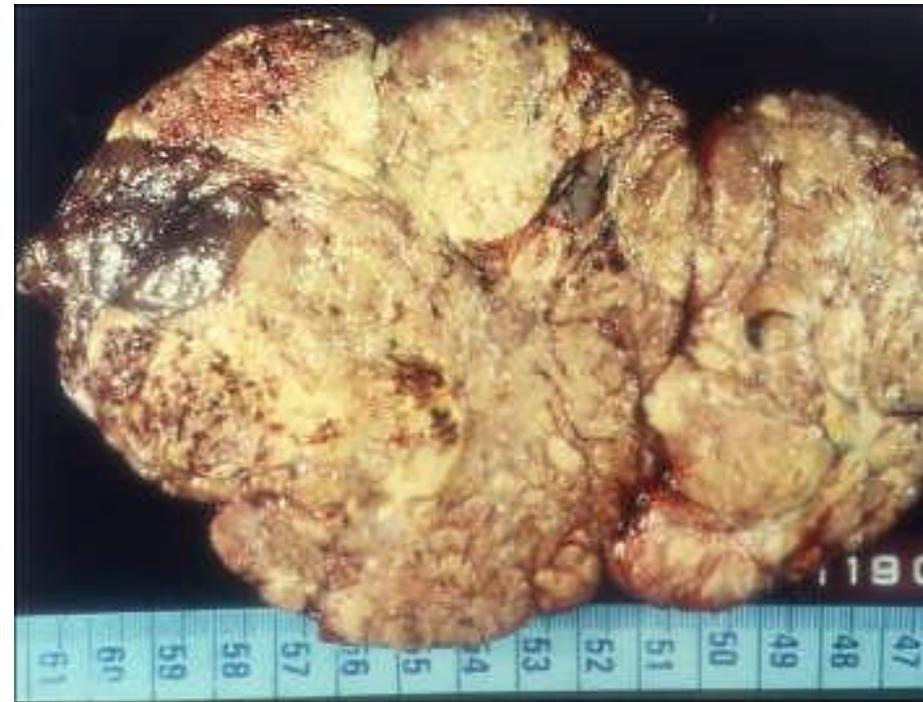
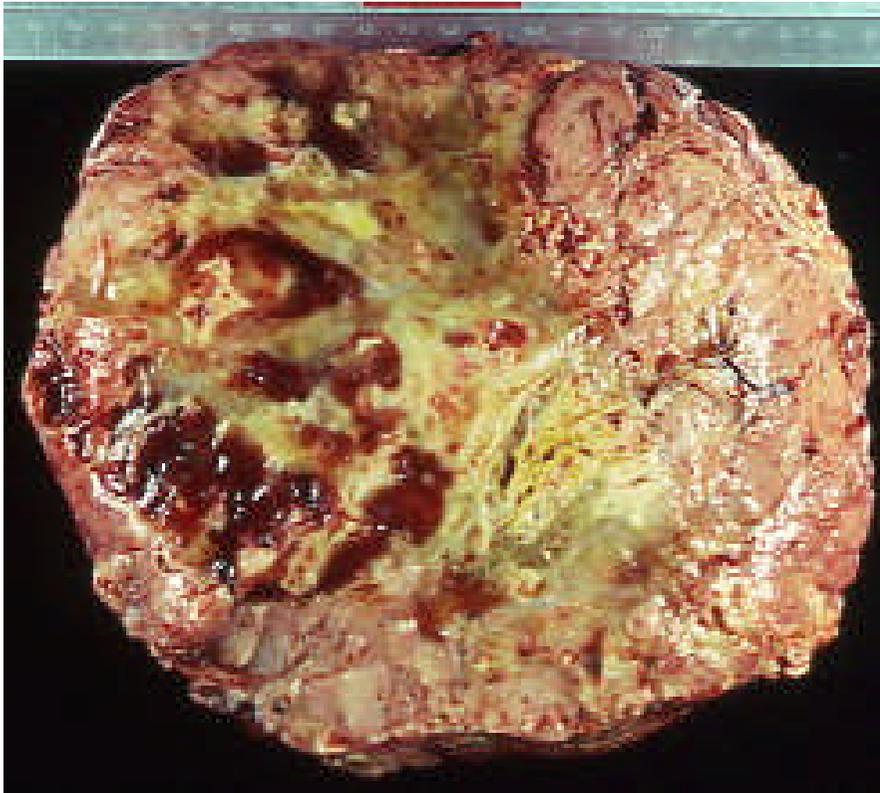
Macroscopie

- > 10 cm ; > 100g ;
- aspect lobulé, bigarré, nécrose, hémorragie

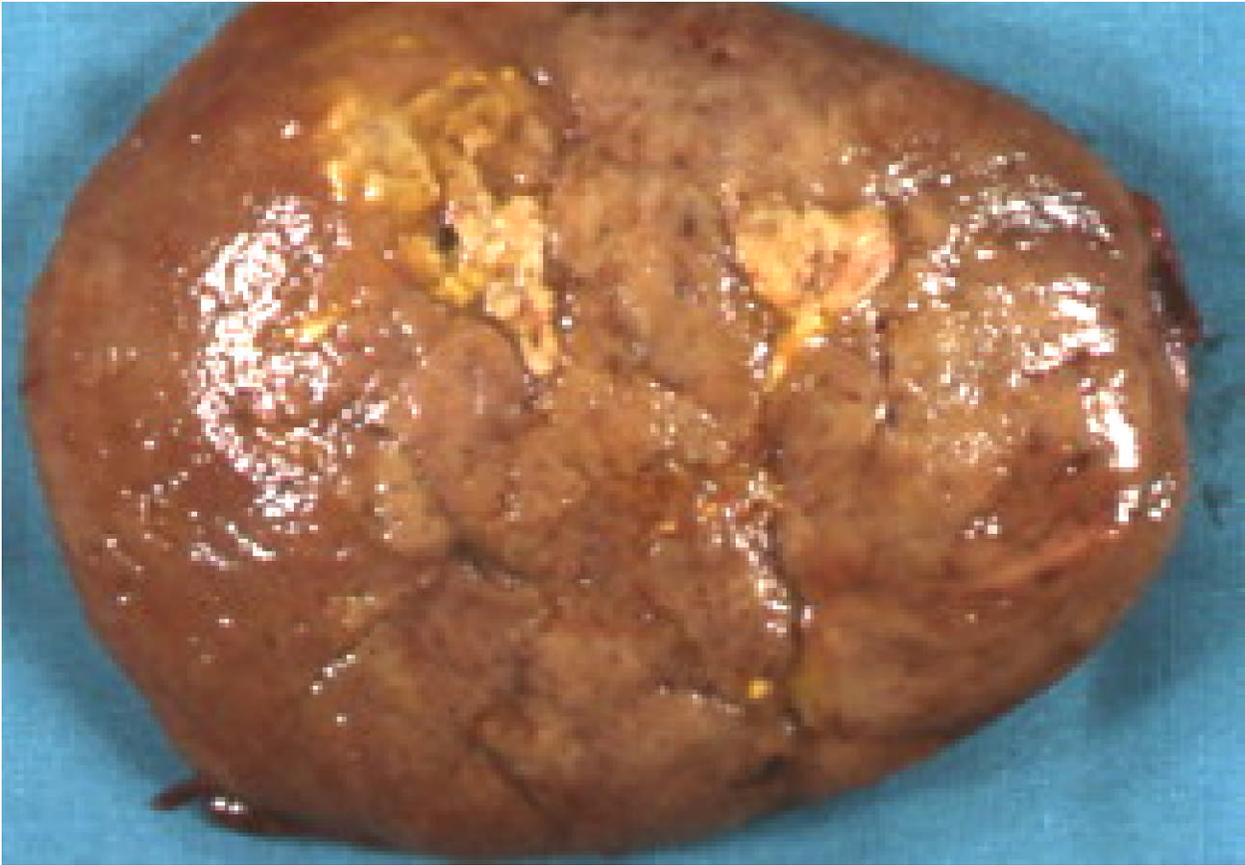


Souvent volumineux : 510-1210 g

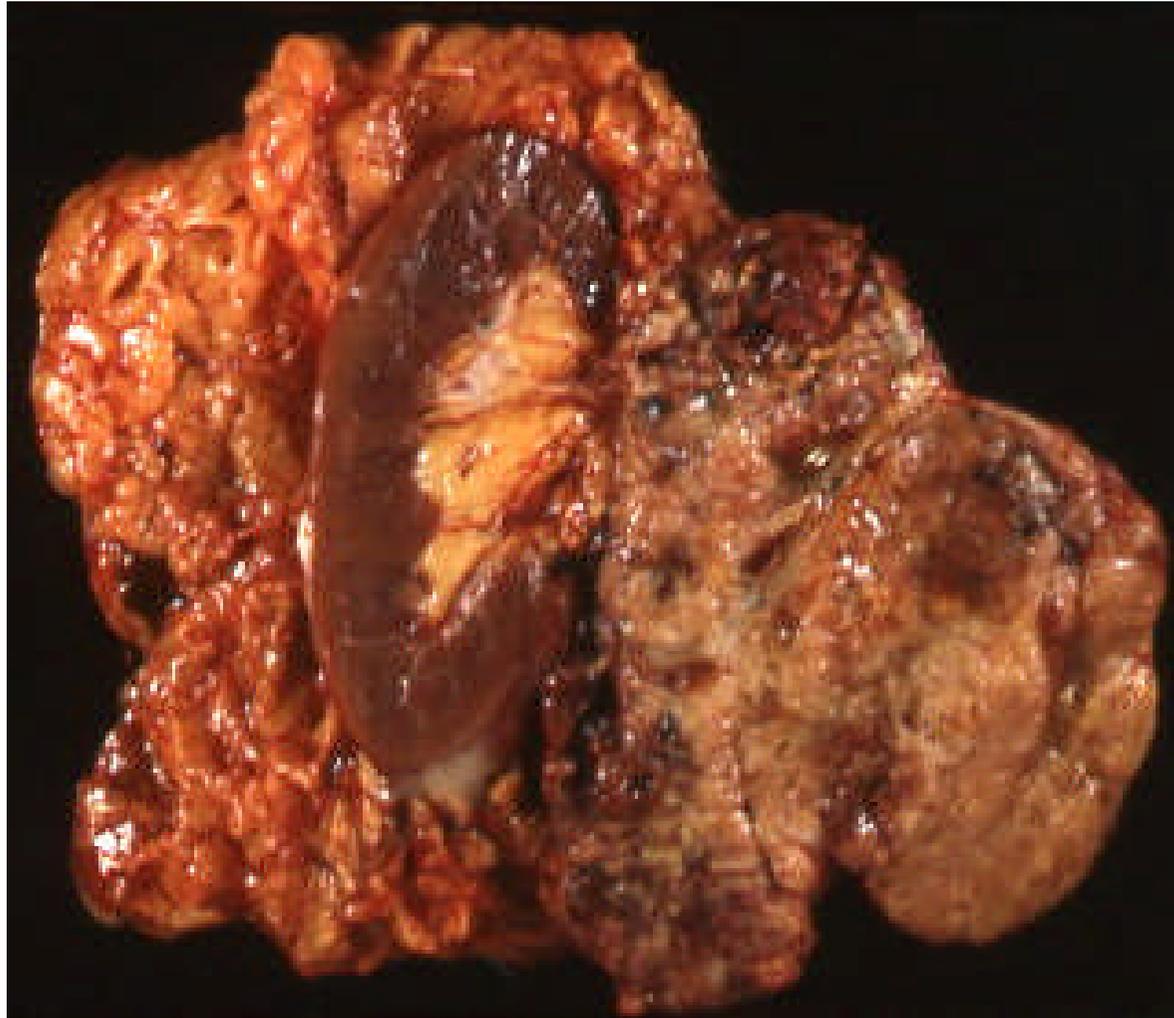
Aspect lobulé de coloration jaune orangé à brun



Forme nodulaire encapsulée avec plages de nécrose

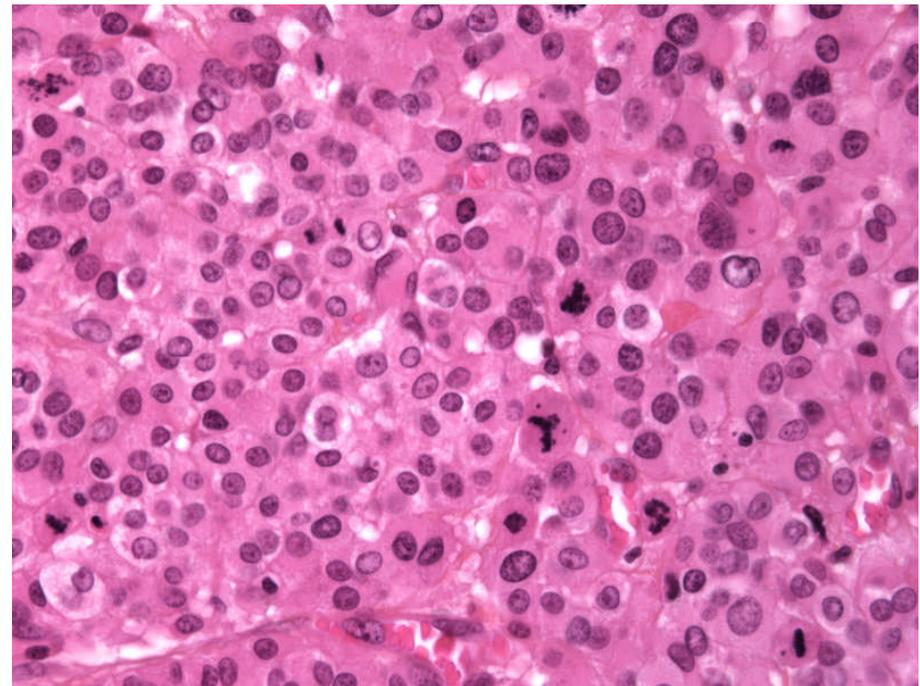
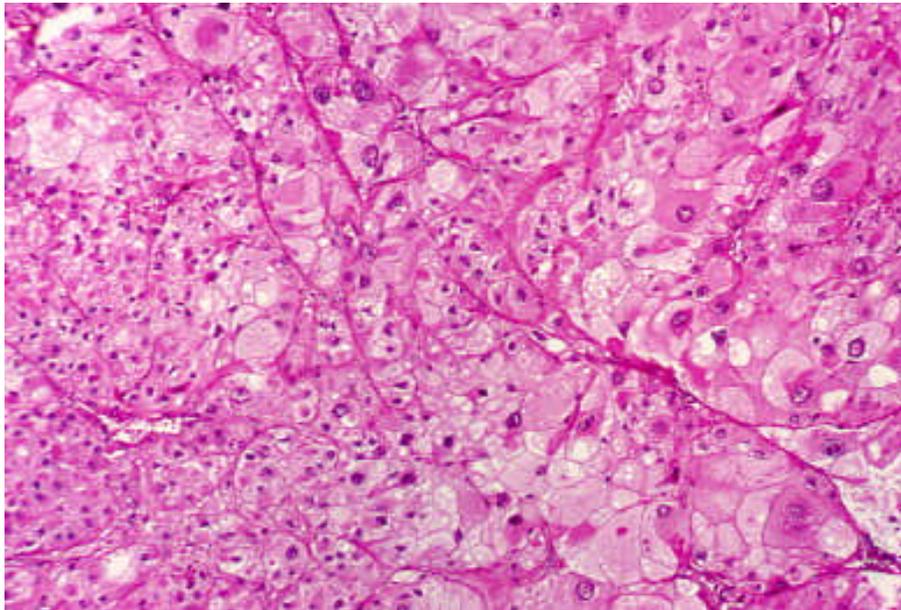


Envahissement des organes de voisinage (rein)



Microscopie

Larges travées, plages de cellules éosinophiles ;
pléomorphisme nucléaire ; mitoses et mitoses atypiques ;
nécrose tumorale, remaniements, gros tractus fibreux ;
invasion vasculaire et capsulaire. Formes sarcomatoïdes



Diagnostic de malignité

- Pas de critère histologique unique et fiable
- Ensemble de paramètres regroupés en système de score dont le plus ancien proposé par Weiss en 1984 confirmé par autres études en 1989 et qui reste la référence
- D'autres systèmes basé sur des critères anatomo pathologiques purs (Van Slooten 1985) ou associés à des paramètres cliniques (Hough *et al* 1979) intéressants mais pas supérieurs au score de Weiss

Systemes multiparamétriques

Hough et al 1979

- 41 tumeurs
- suivi 5 ans min

7 histologiques

Critères de malignité	Valeur Numérique
1. Architecture diffuse	0.92
2. Invasion vasculaire (cellules tumorales dans la lumière vasculaire)	0.92
3. Nécrose (≥ 2 CFG)	0.69
4. Grandes bandes de fibrose (≥ 1 CFG)	1.00
5. Invasion capsulaire (flots de cellules tumorales dans la capsule)	0.37
6. Index mitotique ($> 10/100$ CFG)	0.60
7. Pléomorphisme [°] modéré à marqué	0.39
1. Poids tumeur (≥ 100 g)	0.60
2. 17 cétostéroïdes urinaires (>10 mg/g de créatinine par 24 heures)	0.50
3. Réponse à l'ACTH ⁺	0.42
4. Syndrome de Cushing avec virilisme, virilisme ou pas de syndrome clinique	0.42
5. Perte de poids (≥ 5 kg sur les 3 derniers mois)	2.00

5 non histologiques

[°] pléomorphisme : hyperchromatisme nucléaire avec rapport nucléo-cytoplasmique élevé ; variation importante des caractéristiques nucléaires ; cellules tumorales géantes aux noyaux hyperchromatiques.
⁺ augmentation < 2 des 17 hydroxystéroïdes urinaires après injection IV de 50 μ g d'ACTH.

Van Slooten *et al*, 1985

- 60 tumeurs
- suivi ~ 10 ans
- Index ≥ 8
pour la malignité

Critères de malignité	Valeur numérique
1. Modifications régressives extensives [°]	5.7
2. Perte de l'architecture corticale normale	1.6
3. Atypies nucléaires (modérées à marquées)	2.1
4. Hyperchromatisme nucléaire (modéré à marqué)	2.6
5. Nucléole anormal (élargi, multiple)	4.1
6. Activité mitotique (>2/10 CFG*)	2.1
7. Invasion capsulaire et/ou vasculaire	3.3

[°]Nécrose, hémorragie, fibrose, calcification

Systeme de Weiss

- 1984
 - 24 ACS et 19 CCS (5 ans min)
 - 9 critères microscopiques :

GRADE NUCLEAIRE FURHMAN III/IV
MITOSES > 5/50 CFG
MITOSES ATYPIQUES
CYTOPLASME CLAIR \leq 25%
ARCHITECTURE > 1/3 DIFFUS

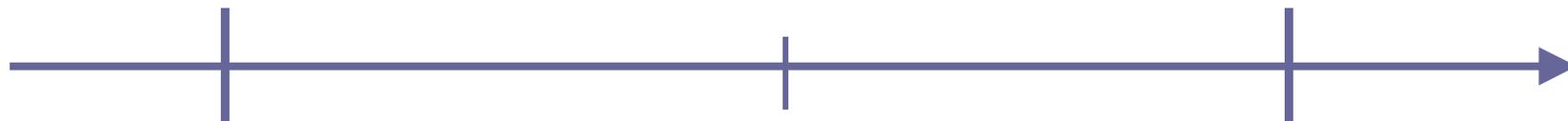
NECROSE TUMORALE
INVASION VEINEUSE
INVASION SINUSOIDE
INVASION CAPSULAIRE

Σ critères présents = Score

Bénin : 0 - 2

Indéterminé : 3

Malin : 4 - 9



Systeme de Weiss

- 1989
 - 42 CCS et 45 ACS
 - Récidive locale d'une tumeur de score 3

Bénin : 0 - 2

Malin : 3 - 9



- Mitoses, Mitoses atypiques, Invasion veineuse

 Systeme simple, fiable

Systeme de Weiss

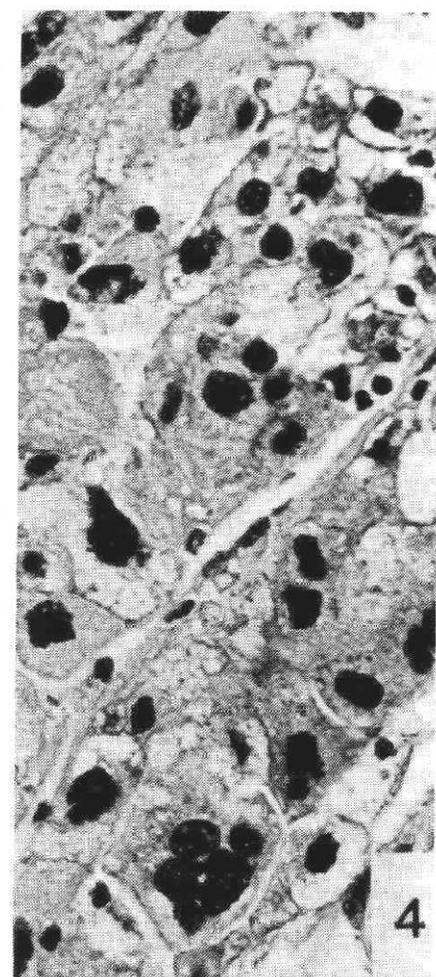
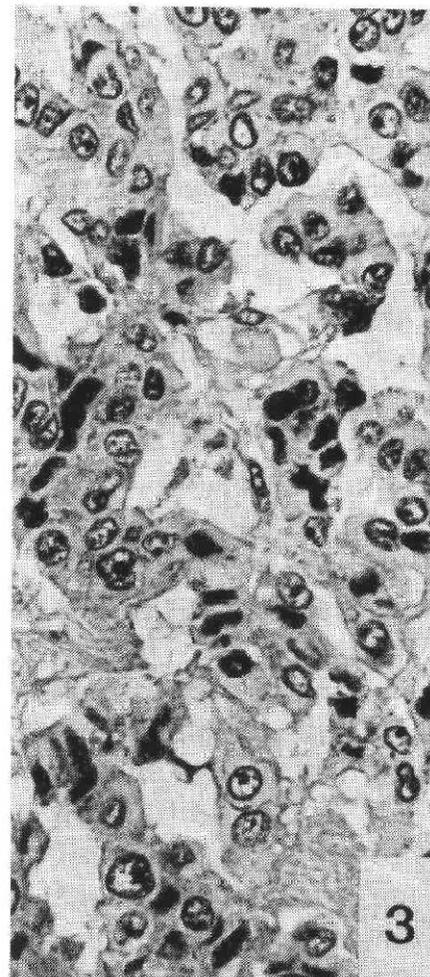
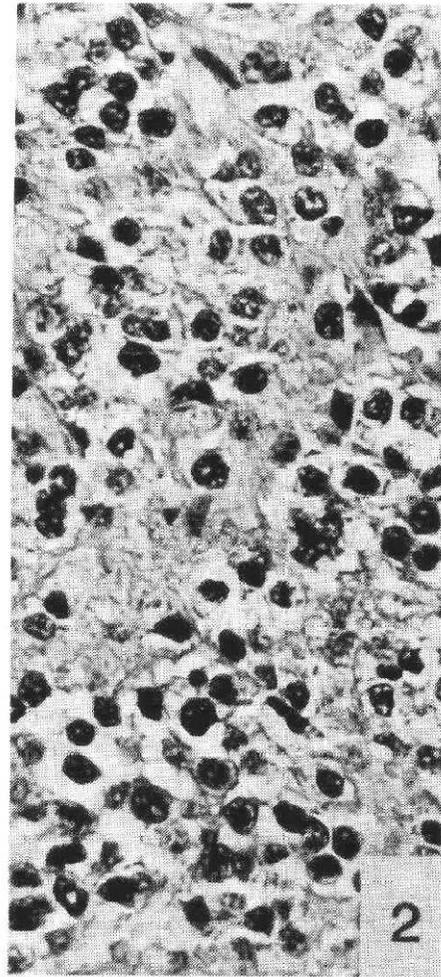
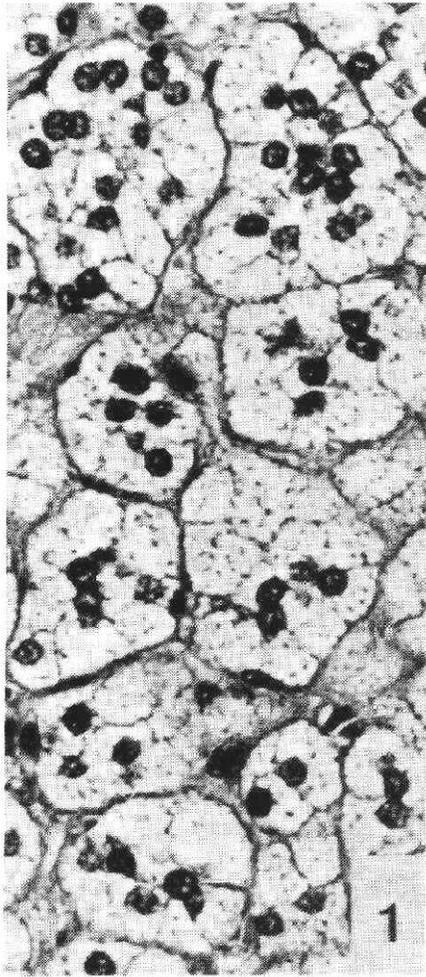
Gradation établie par Führman et al.

* **grade I** : les noyaux sont ronds et ont un diamètre uniforme de 10 μm , le nucléole est petit ou non visible

* **grade II** : les noyaux sont plus larges (15 μm), de forme légèrement irrégulière, les nucléoles sont petits (GR400)

* **grade III** : les noyaux de contours nettement irréguliers avec un diamètre de 20 μm , nucléole bien apparent (GR100)

* **grade IV** : aspect proche du grade III avec en outre des noyaux multilobés, bizarres, une chromatine en grosses mottes

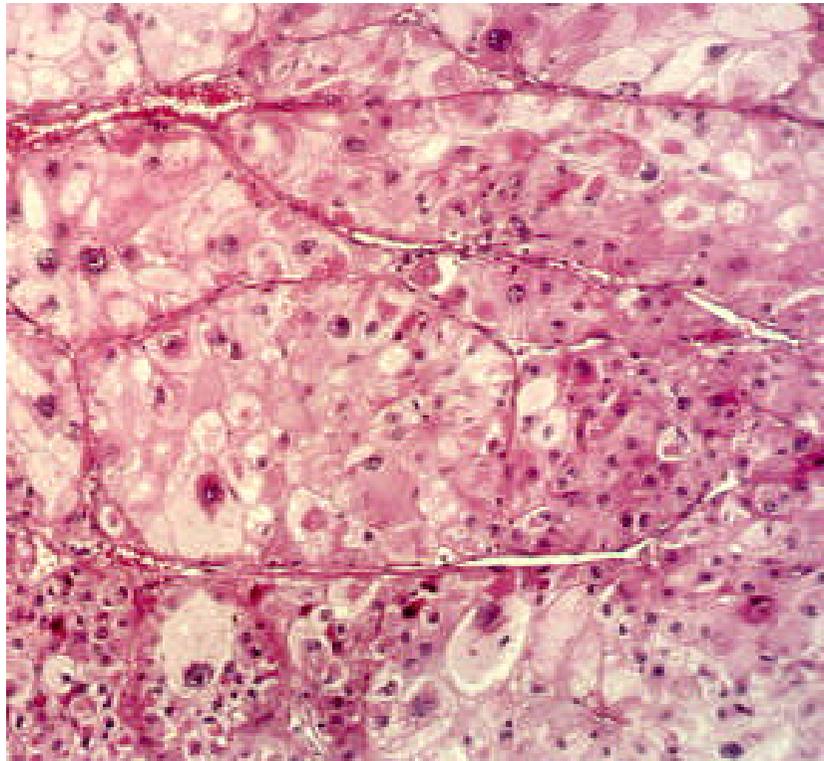


Grades de Fürhmann

Grade nucléaire

Critère présent : grade III ou IV selon Fürhman

Au moins un champ x400



Mitoses et mitoses atypiques

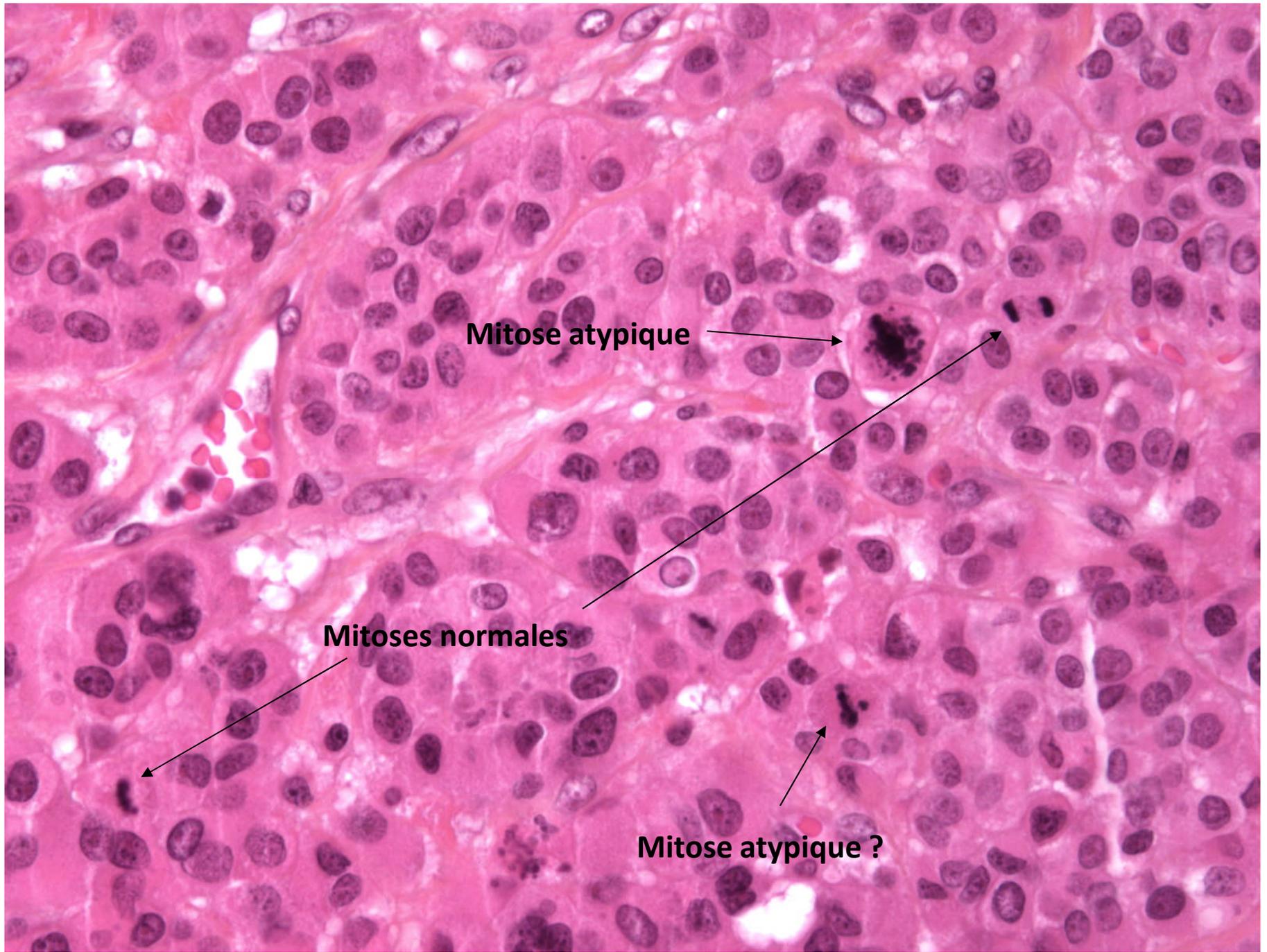
Critères positifs :

* **index mitotique:** > 5 mitoses pour 50 champs x400.

*“les mitoses sont évaluées en analysant 10 champs au hasard à fort grandissement **dans la zone où les mitoses sont les plus nombreuses** sur chacune des 5 coupes histologiques présentant le plus grand nombre de mitoses. Lorsque moins de 5 coupes sont disponibles, un plus grand nombre de champs par coupe est examiné pour un total de 50 champs”.*

* **Présence de figures de mitoses atypiques:** *“les mitoses sont considérées comme atypiques lorsqu’elles montrent une distribution anormale des chromosomes ou un nombre excessif de pôles mitotiques”*

Ne prendre en compte que les images sans équivoque



Mitose atypique

Mitoses normales

Mitose atypique ?

Weiss 1989 : parmi 9 critères :

≥ 3 critères prédictifs de M :

mitoses $> 5/50$ champs FG

mitoses atypiques

invasions veineuses

> 20 mitoses/50 ch FG \Rightarrow survie 14 mois

= corticosurrénalome de haut grade

< 20 mitoses/50 ch FG \Rightarrow survie 58 mois

= corticosurrénalome de faible grade

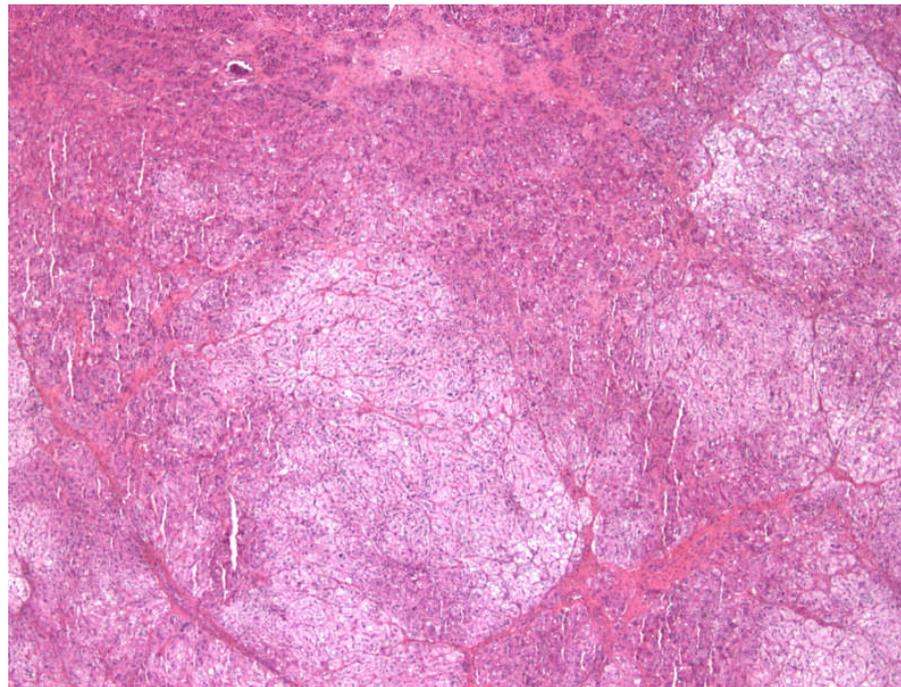
*The argument for mitotic rate based grading for
the pronostication of adrenocortical carcinoma*
Giordano TH Am J Surg Pathol 2011

- Classification moléculaire CSM basé sur l'expression génique reflète bien le compte mitotique en 2 groupes bas et haut grade déjà proposé par Weiss
- Malgré des difficultés inhérentes à la technique et erreurs liées au compte mitotique il est indispensable et reflète le comportement biologique de la tumeur : 50 Ch x40, coupe 5µm colorée HE

Cytoplasme

Critère positif : présence de 25% ou moins de “*cellules claires ou microvacuolisées ressemblant à celles de la zone fasciculée normale*”

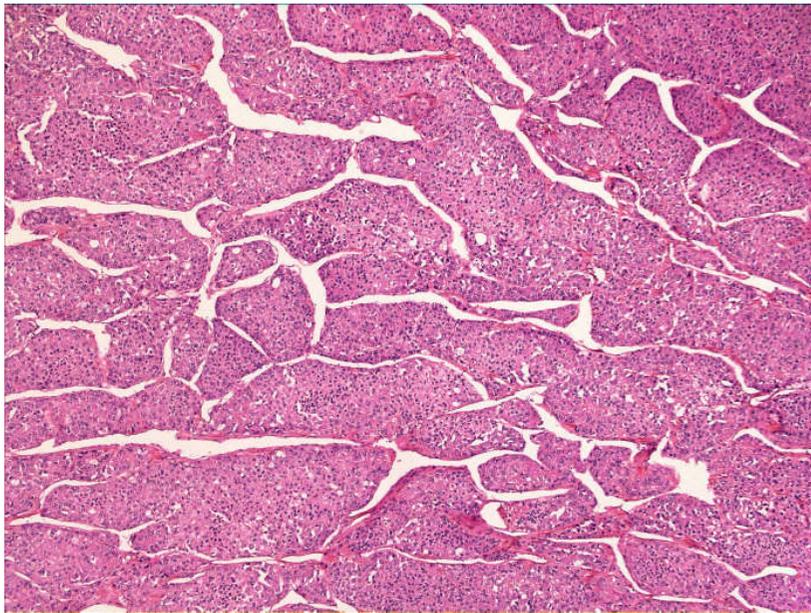
Evaluation à faible grossissement



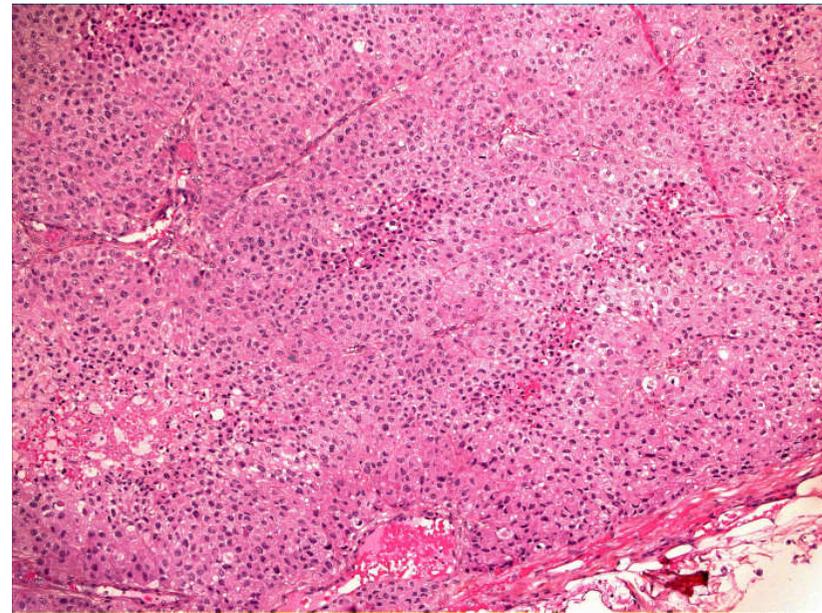
Architecture

Critère positif : plus d'un tiers de la tumeur présente une architecture diffuse elle est considérée comme diffuse "*si plus d'un tiers de la tumeur est formée de plages de cellules*". Une disposition en travées, en cordons, en colonnes, en alvéoles ou en nids n'est pas considérée comme une architecture diffuse.

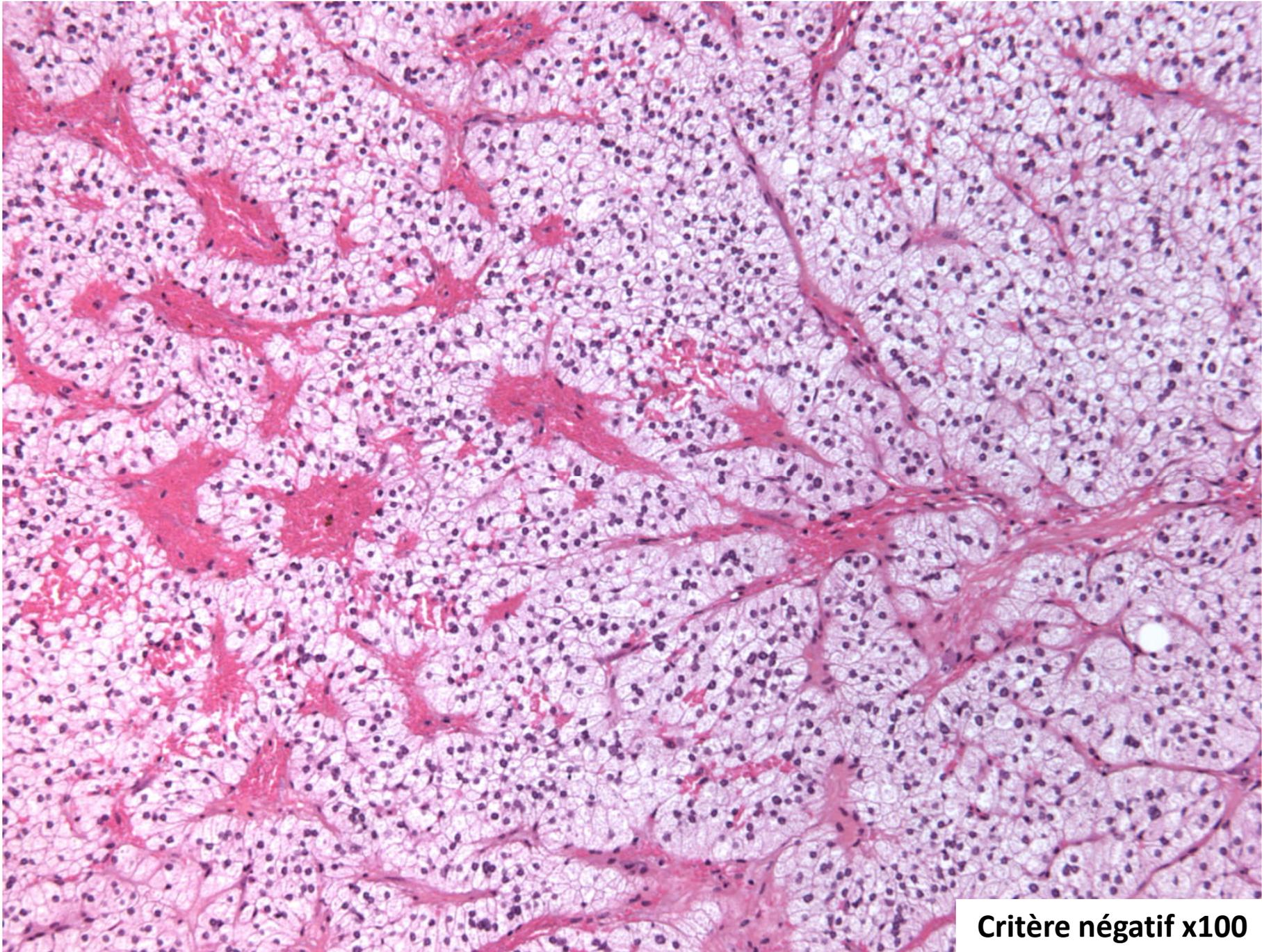
Evaluation à faible puis fort grossissement



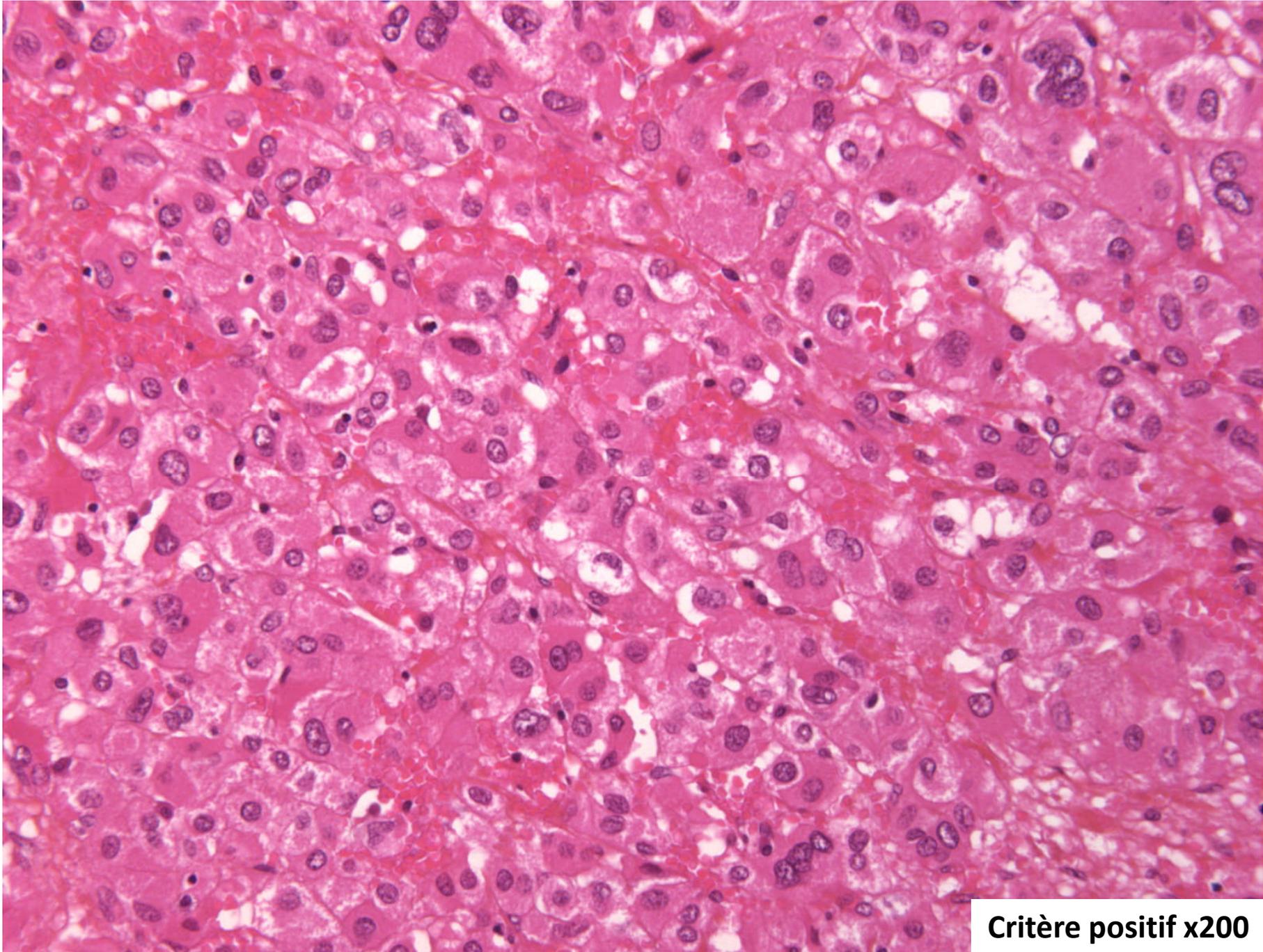
Aspect lobulé



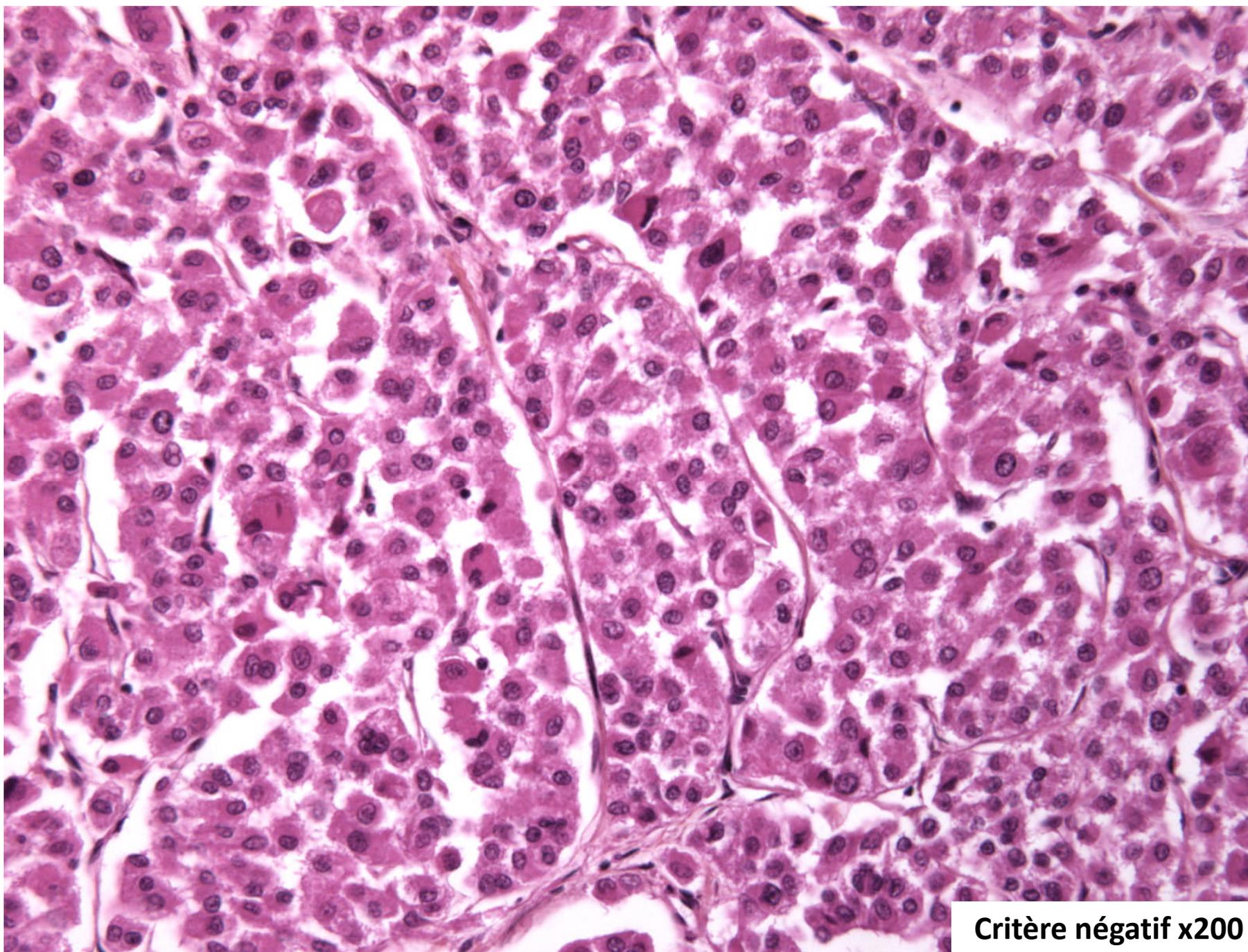
Aspect diffus



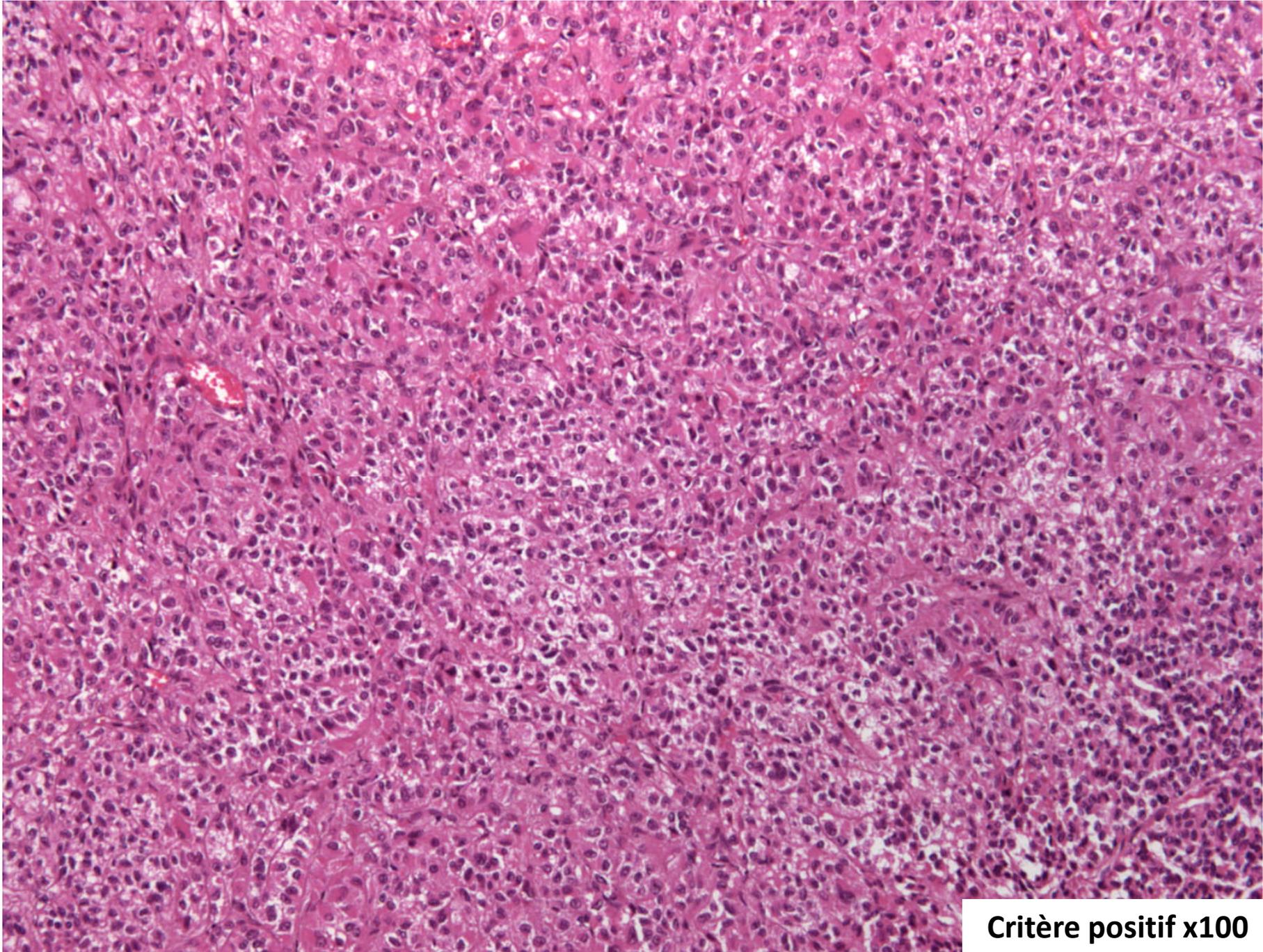
Critère négatif x100



Critère positif x200



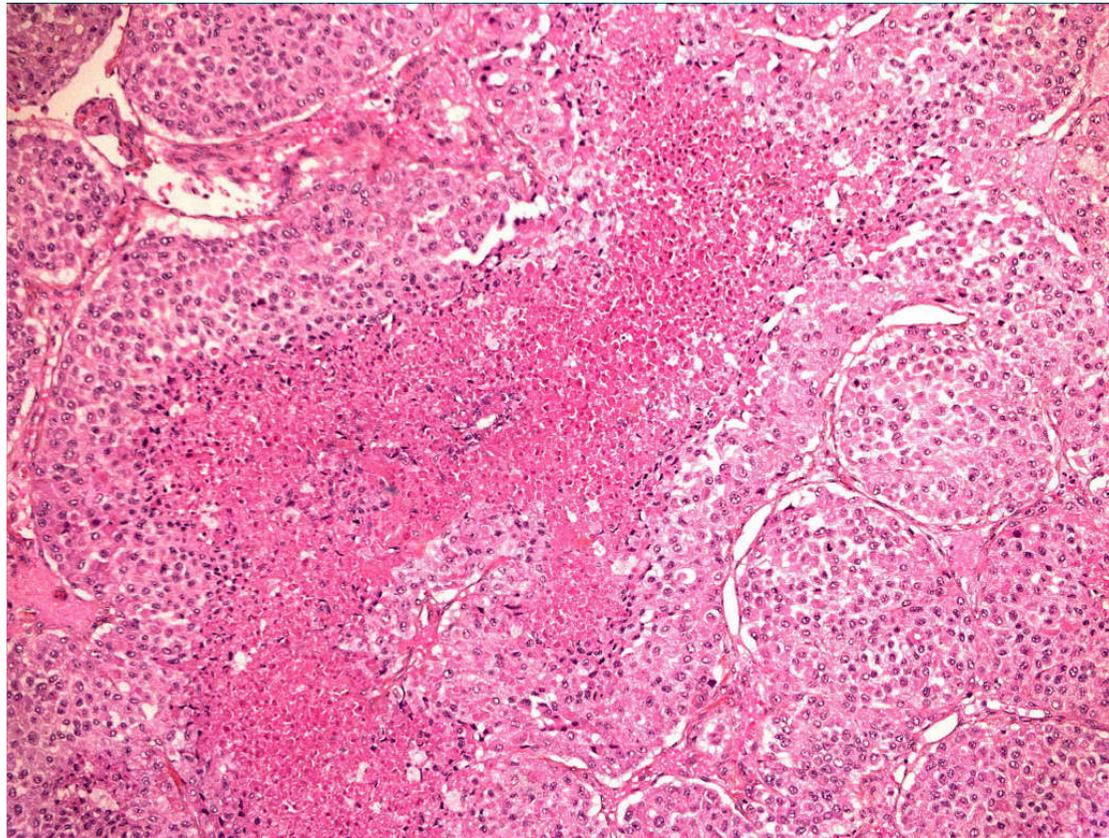
Critère négatif x200

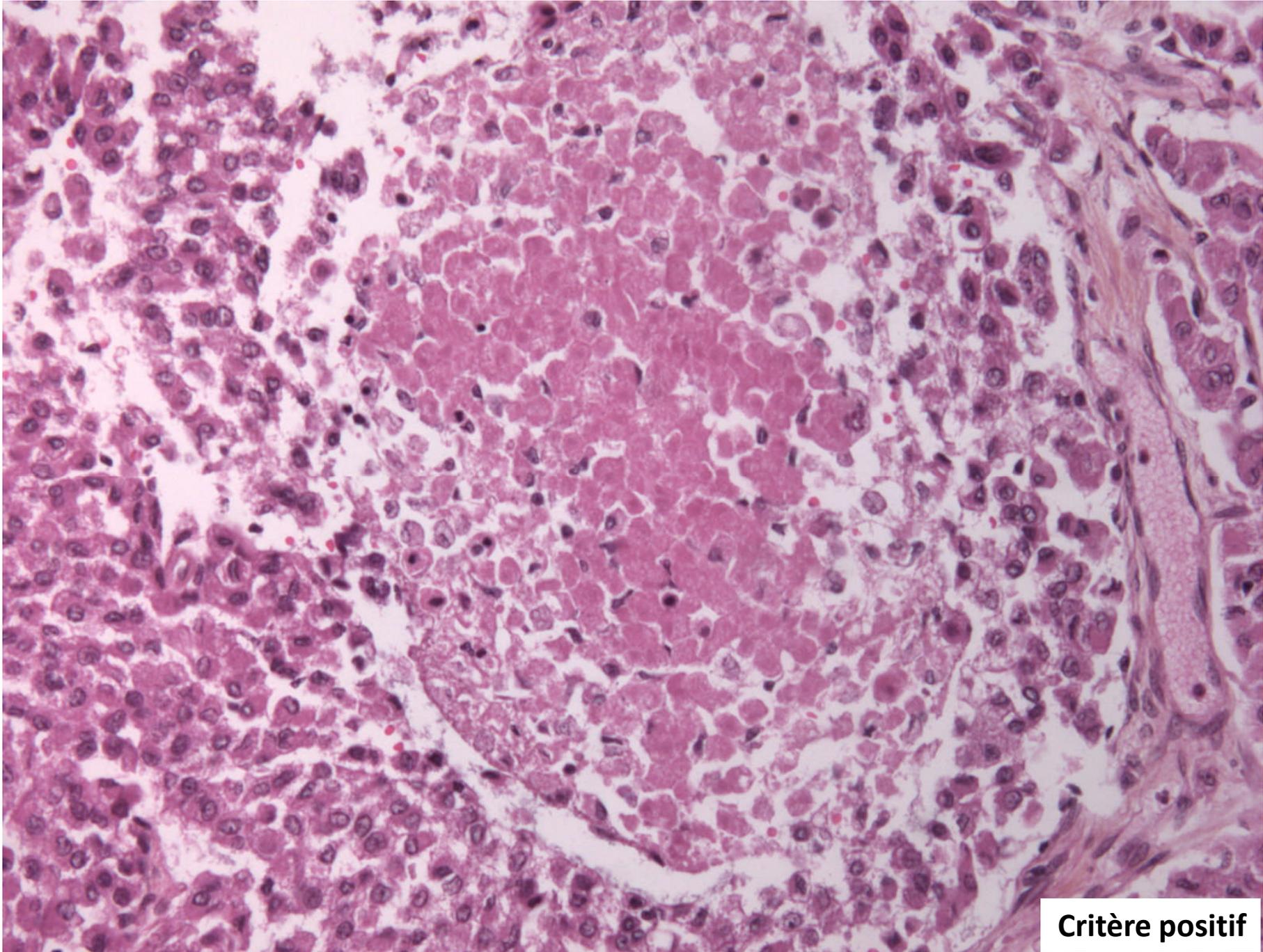


Critère positif x100

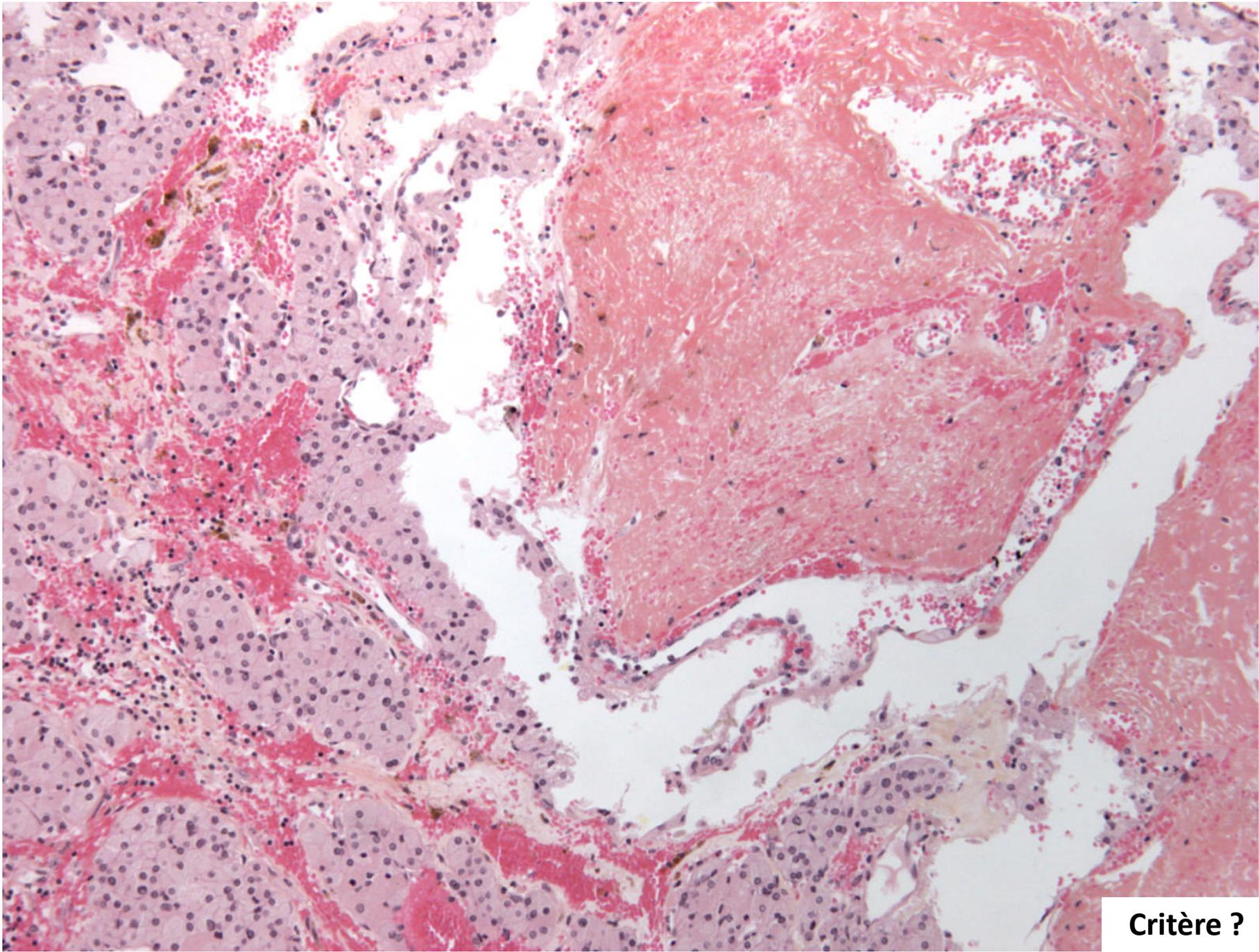
Nécrose

Critère positif : elle est *“considérée comme présente lorsqu’elle survient au minimum sur des nids confluents de cellules”*

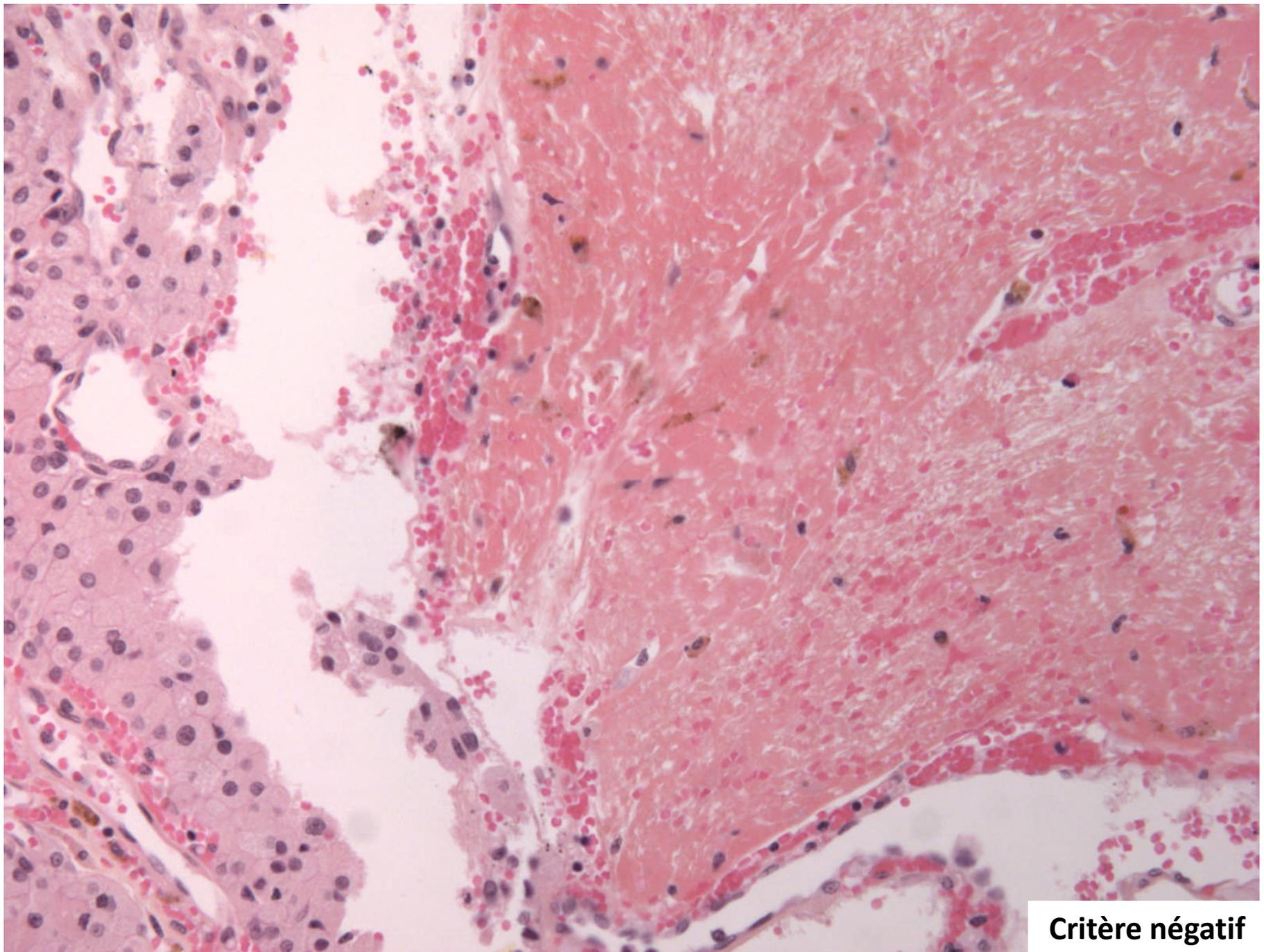




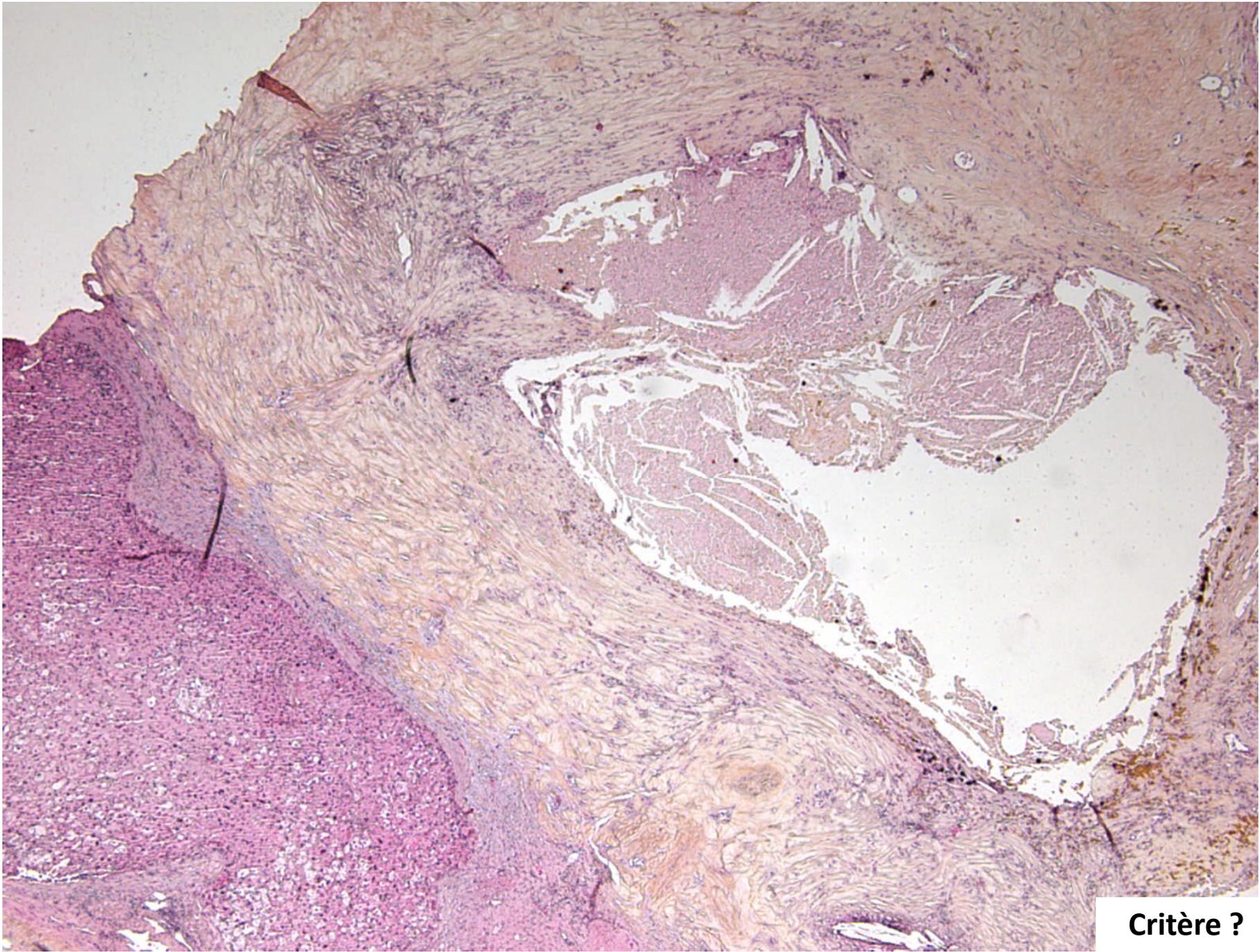
Critère positif



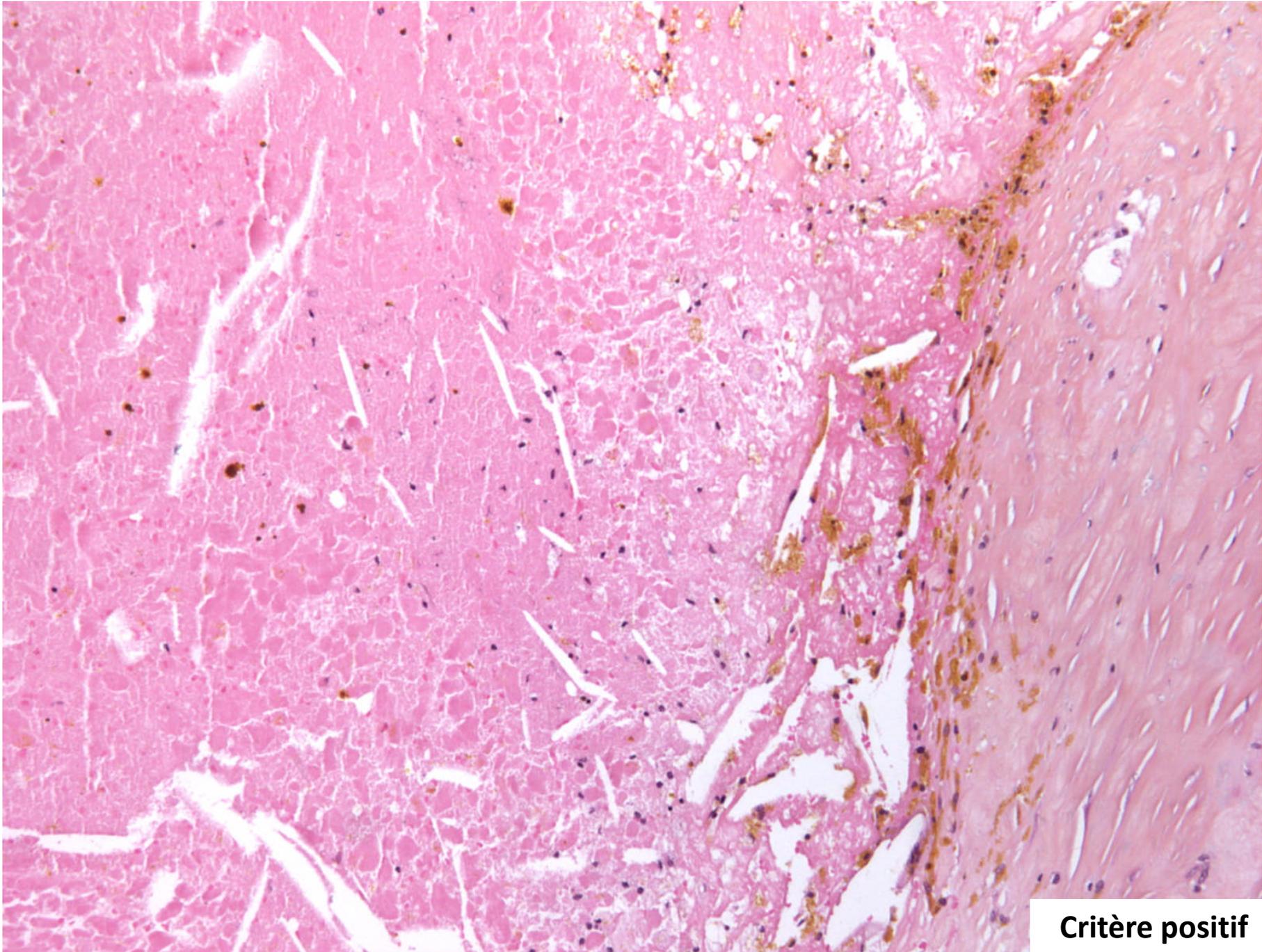
Critère ?



Critère négatif



Critère ?



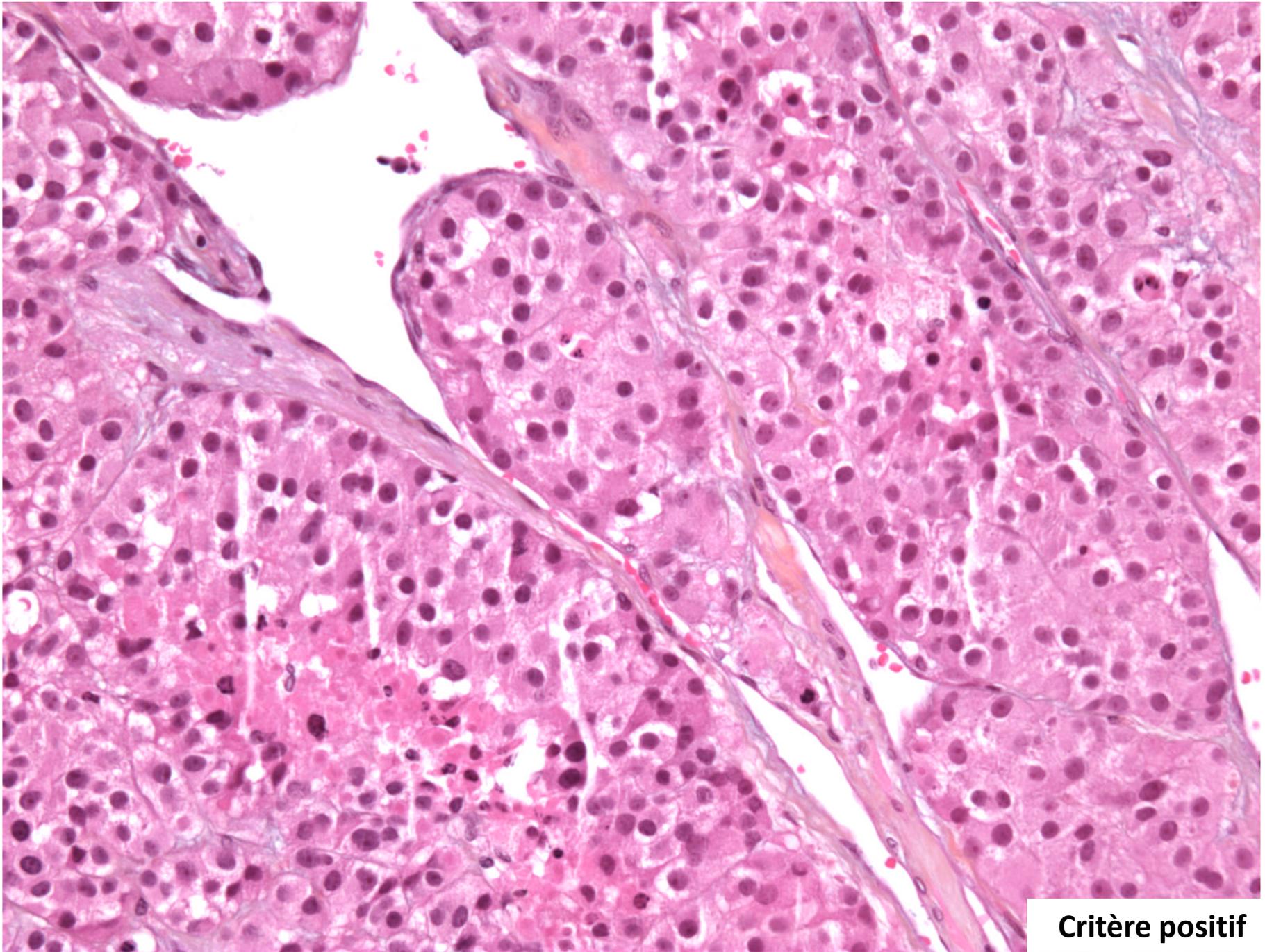
Critère positif

Invasion sinusoides

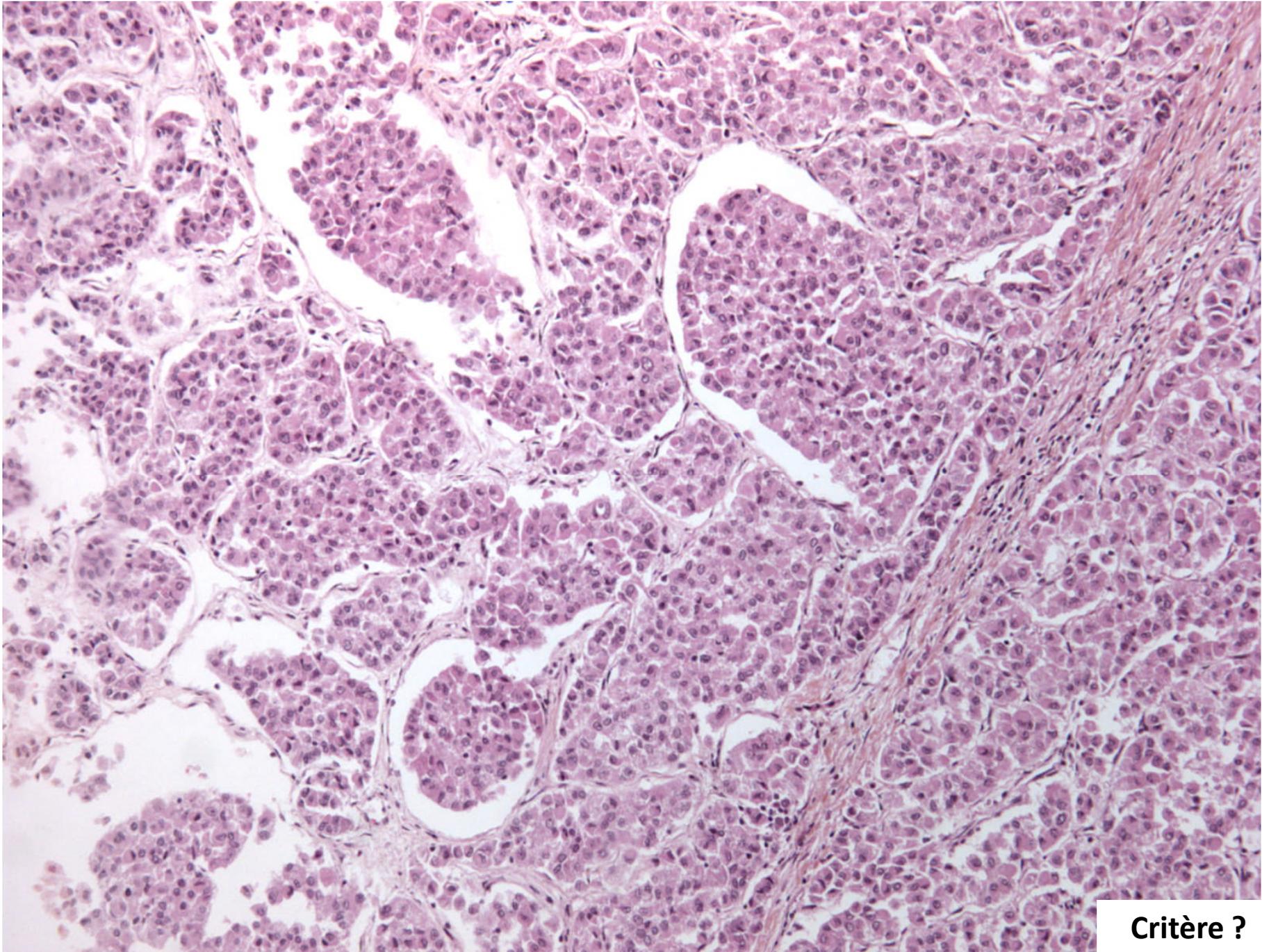
Critère positif :

un sinusioïde est “...*un vaisseau revêtu d'un endothélium dans la glande surrénalienne avec peu de tissu de soutien*”.

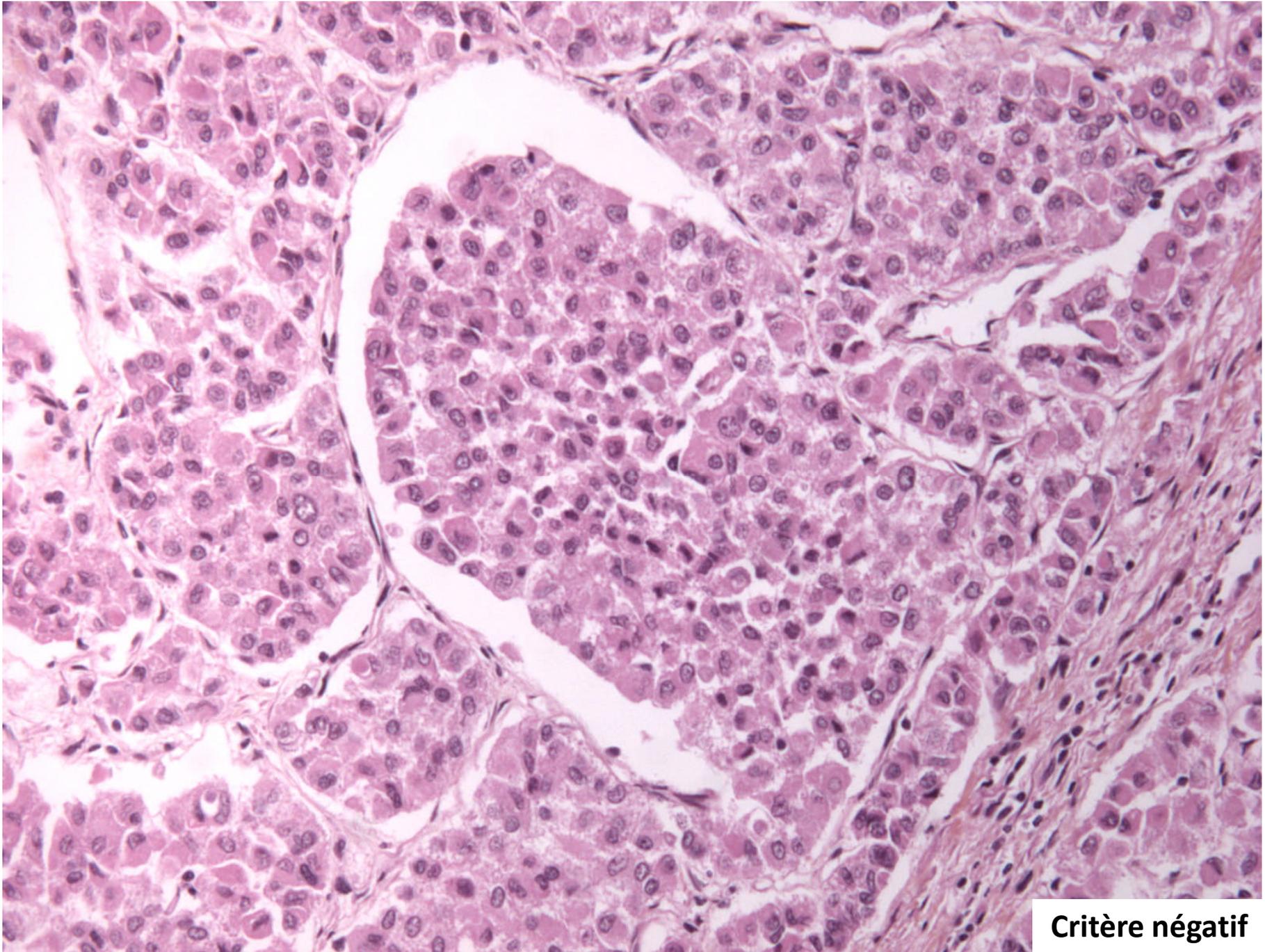
Selon AFIP les sinusoides sont de fins vaisseaux anastomosés, à l'endothélium aplati, séparant les structures tumorales.



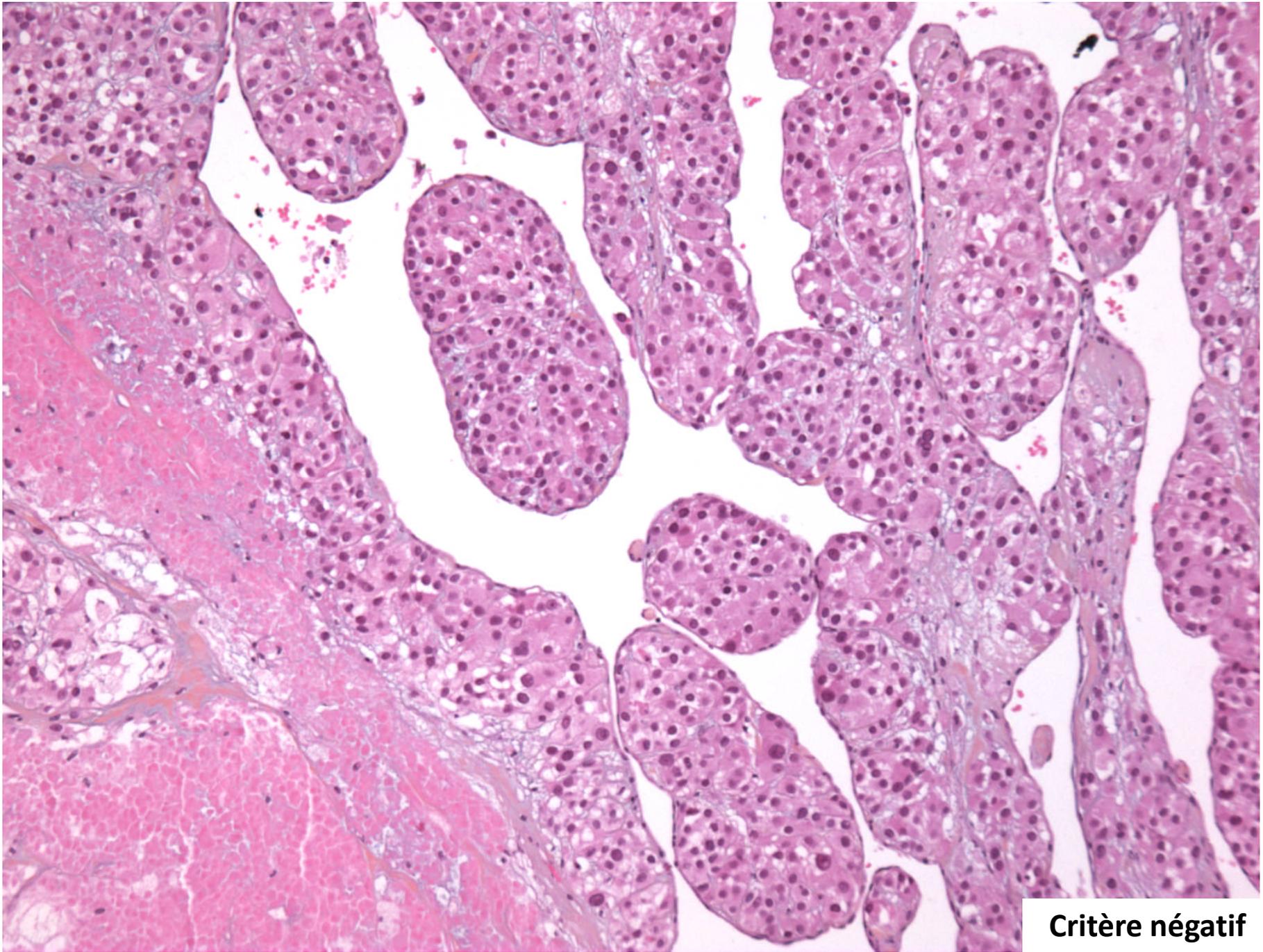
Critère positif



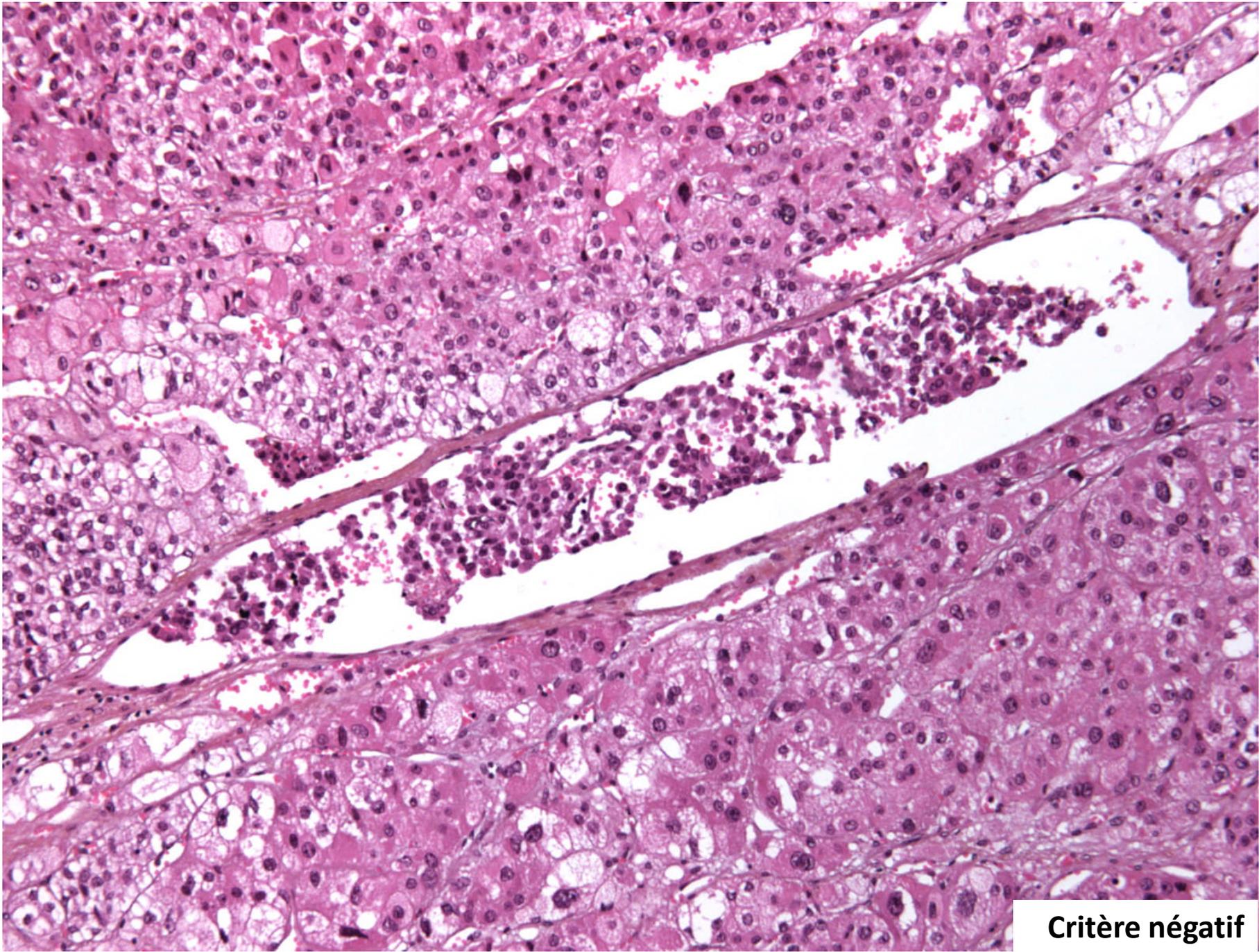
Critère ?



Critère négatif



Critère négatif

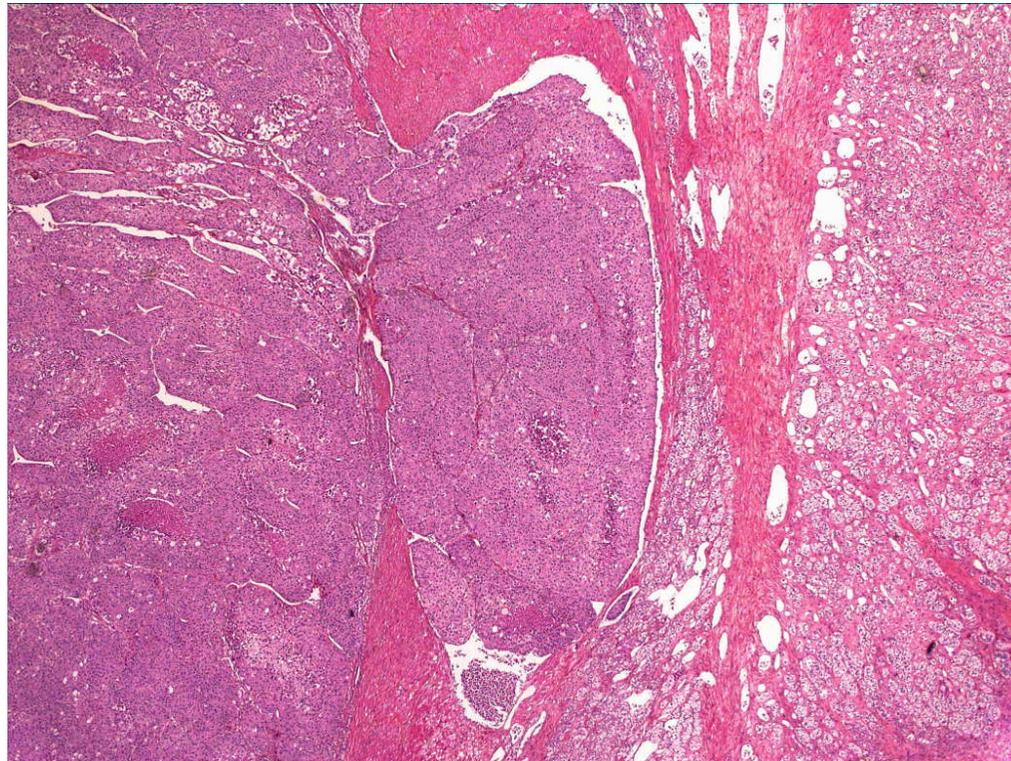


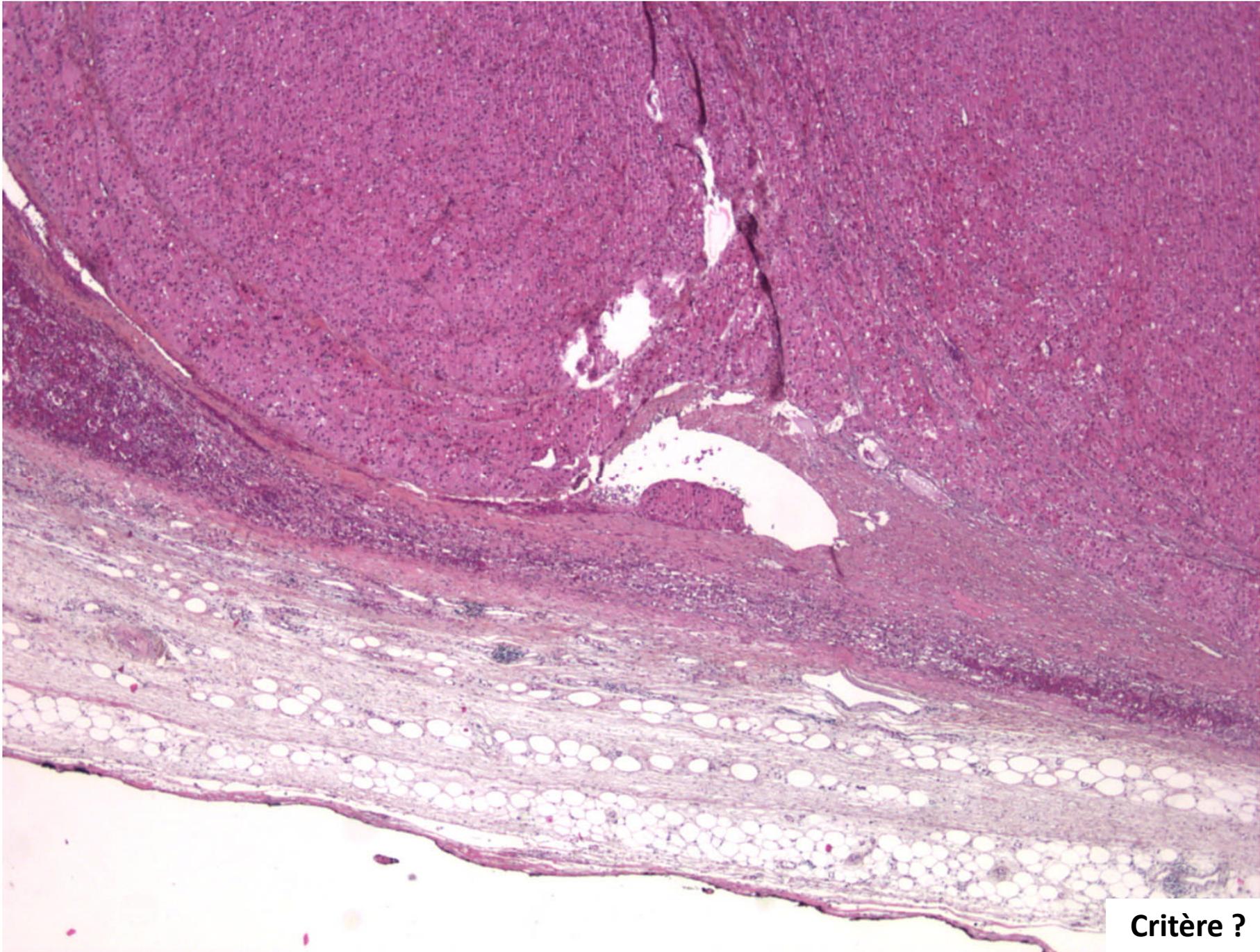
Critère négatif

Invasion veineuse

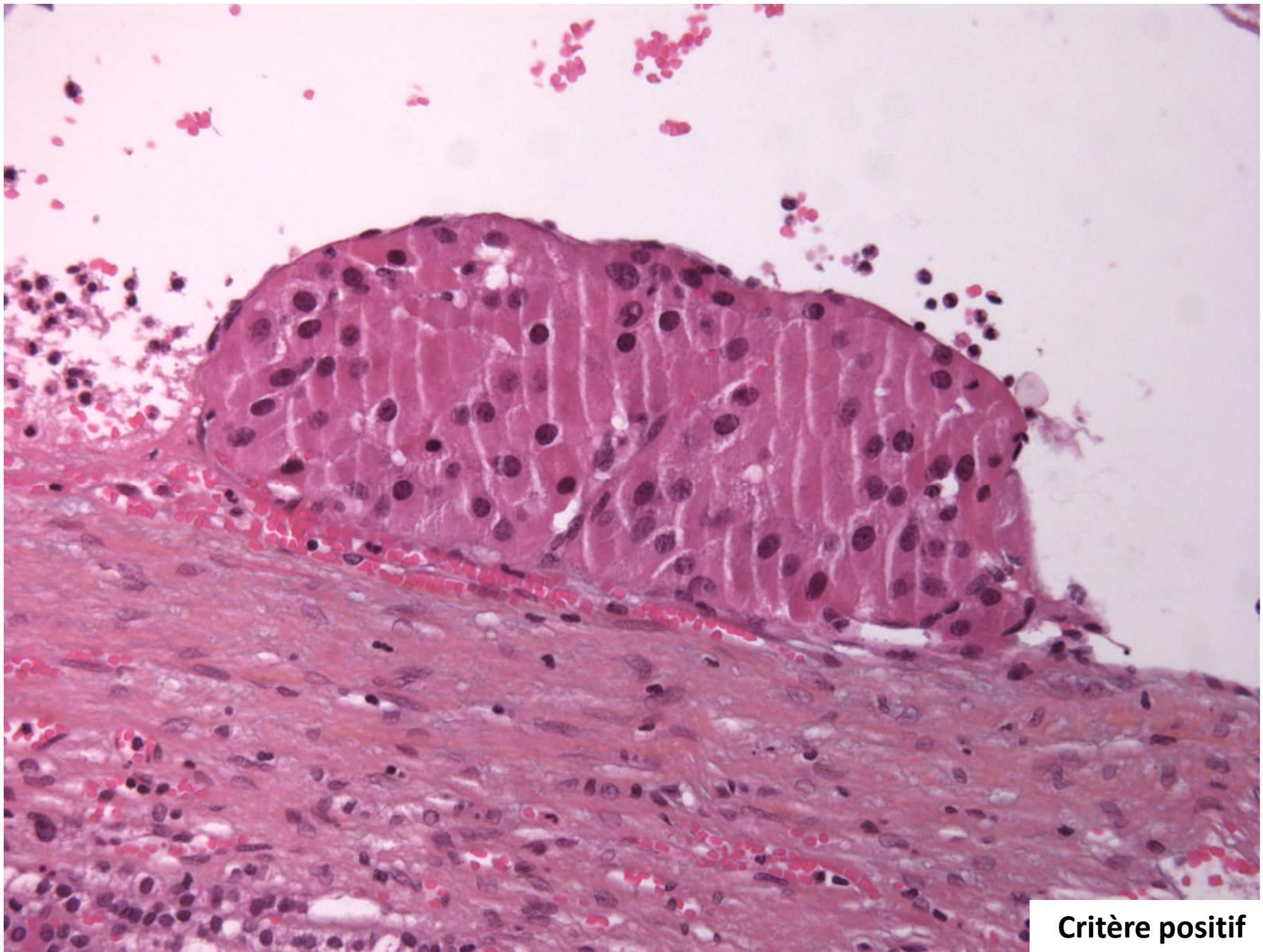
Critère positif :

une veine est définie comme “...un vaisseau recouvert d'un endothélium avec une paroi musculaire lisse”.

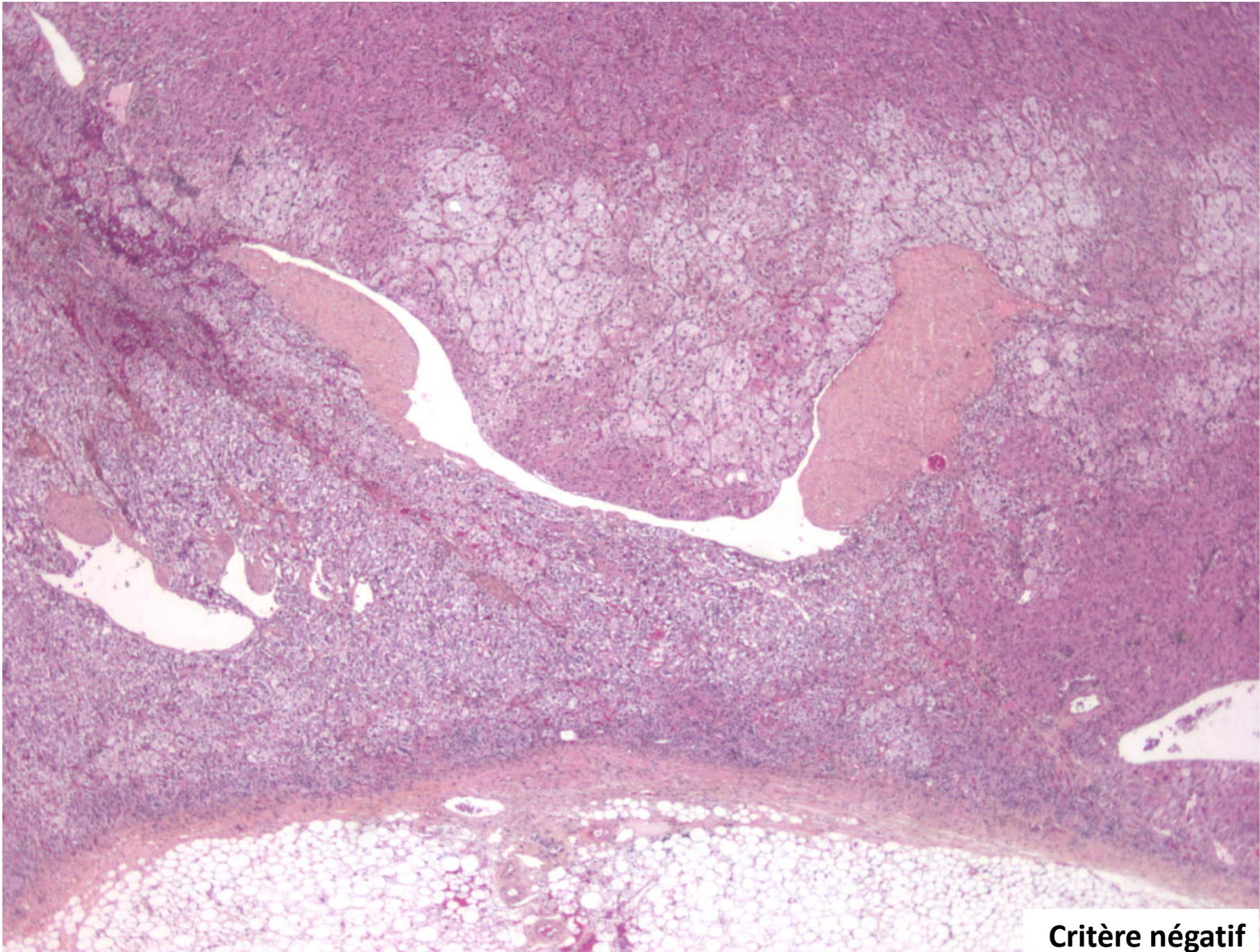




Critère ?



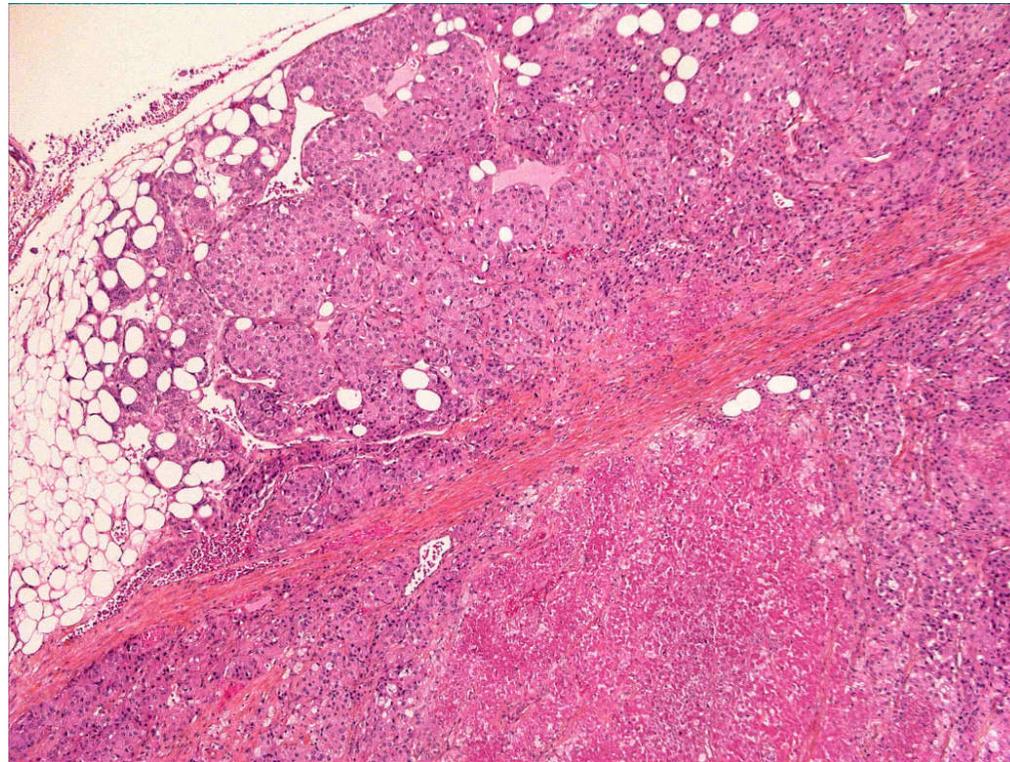
Critère positif

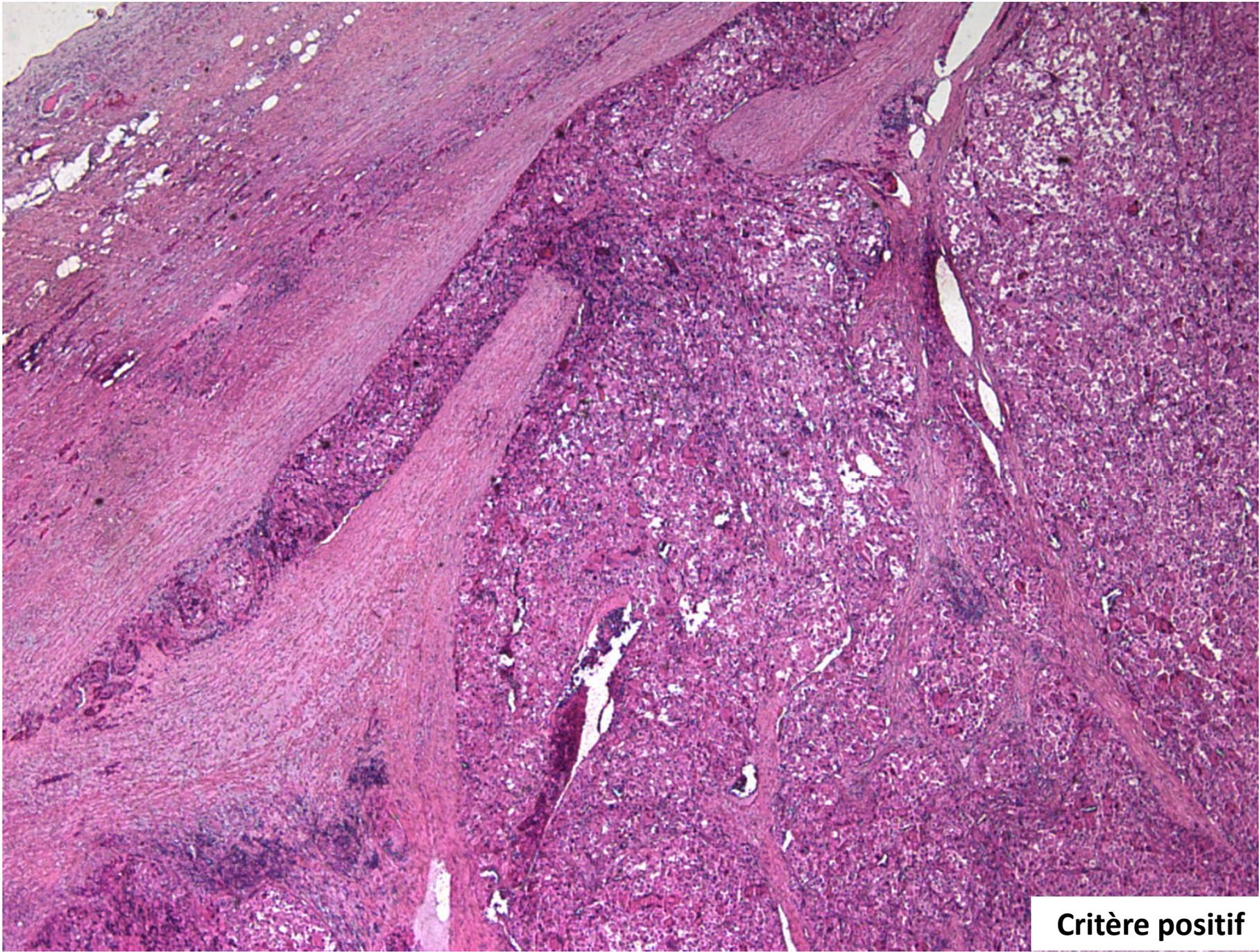


Critère négatif

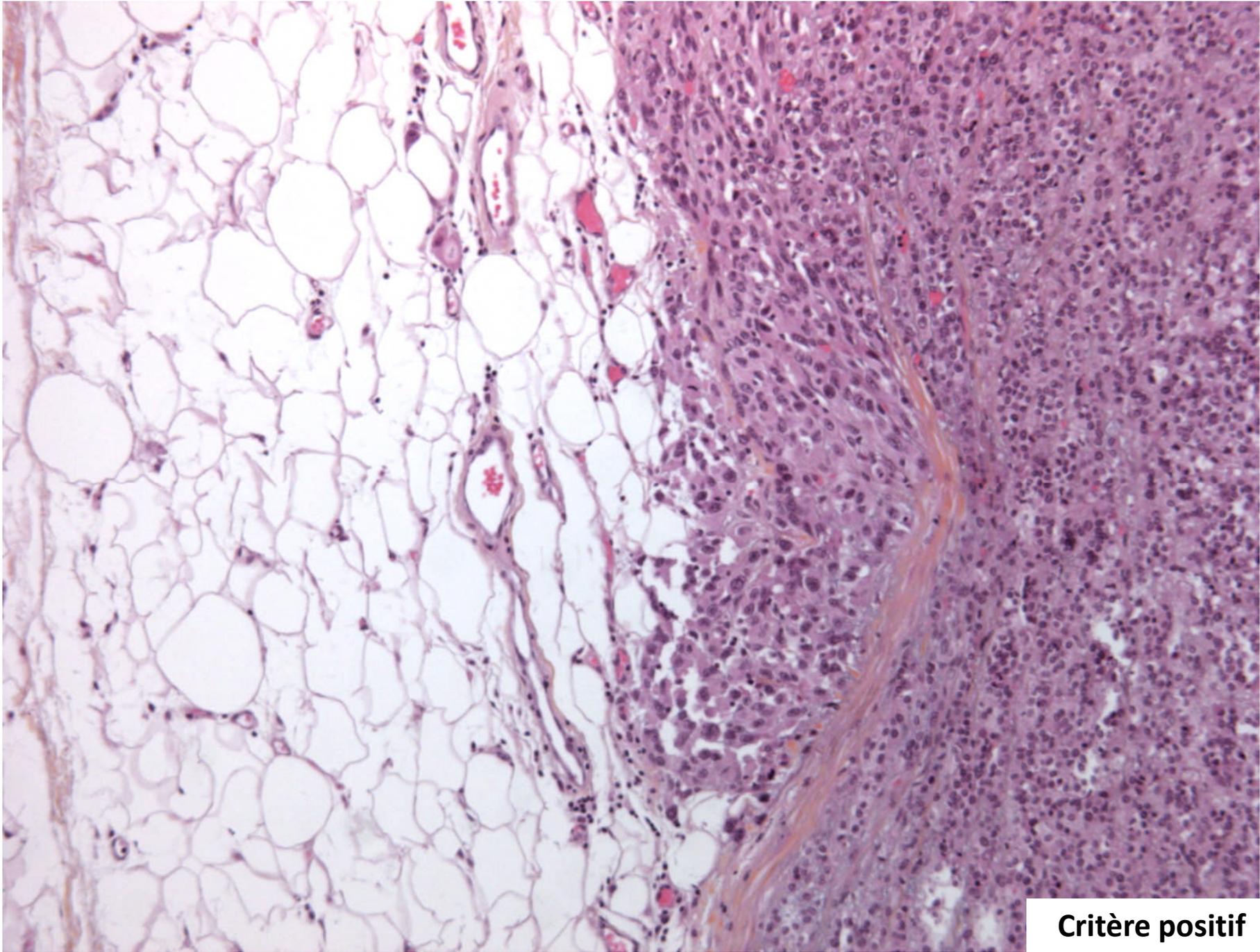
Invasion capsulaire

Critère positif : *“elle est acceptée lorsqu’elle se présente sous la forme de nids ou de cordons tumoraux observés dans ou au delà de la capsule et accompagnés d’une réaction stromale”.*

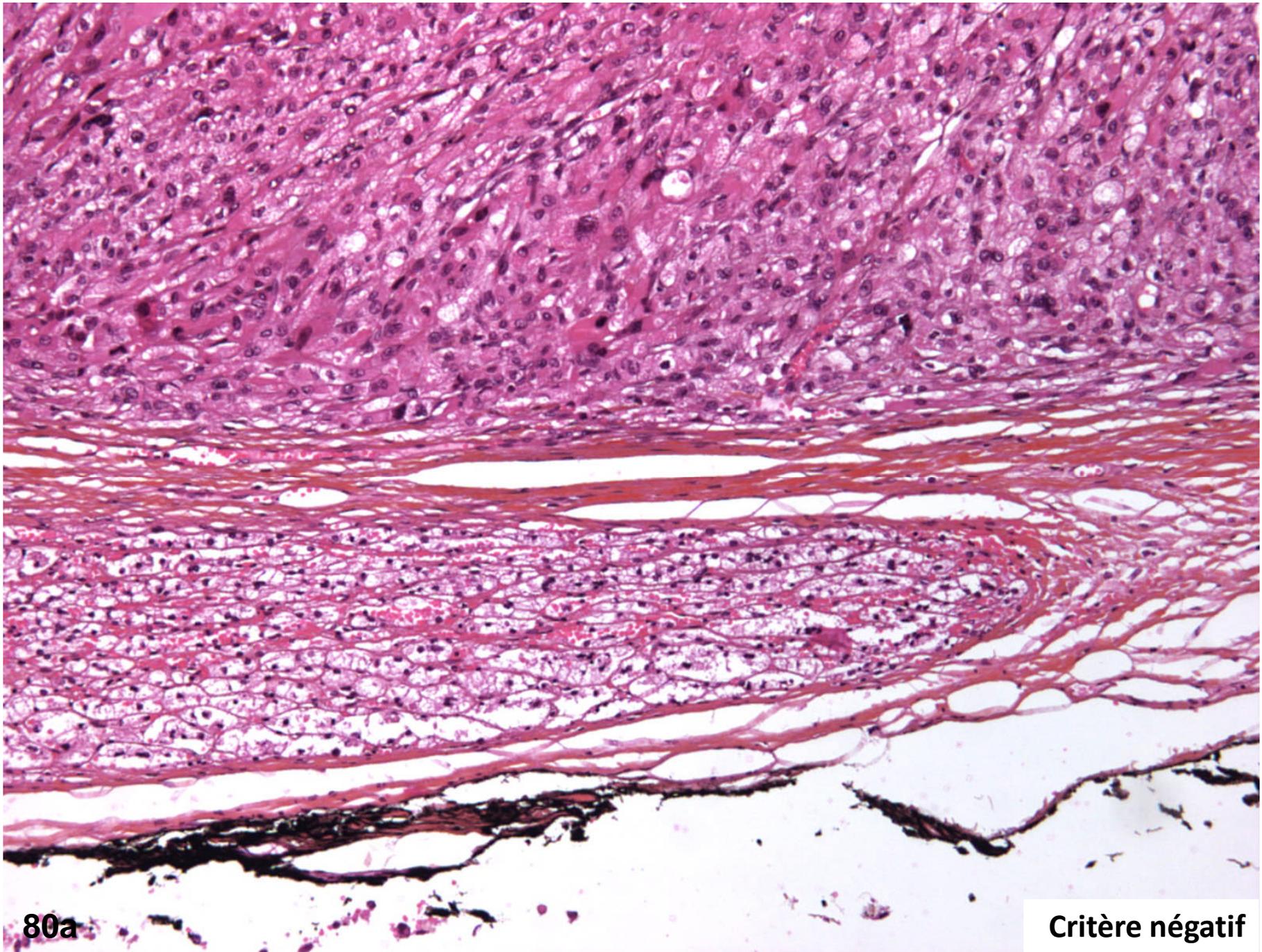




Critère positif

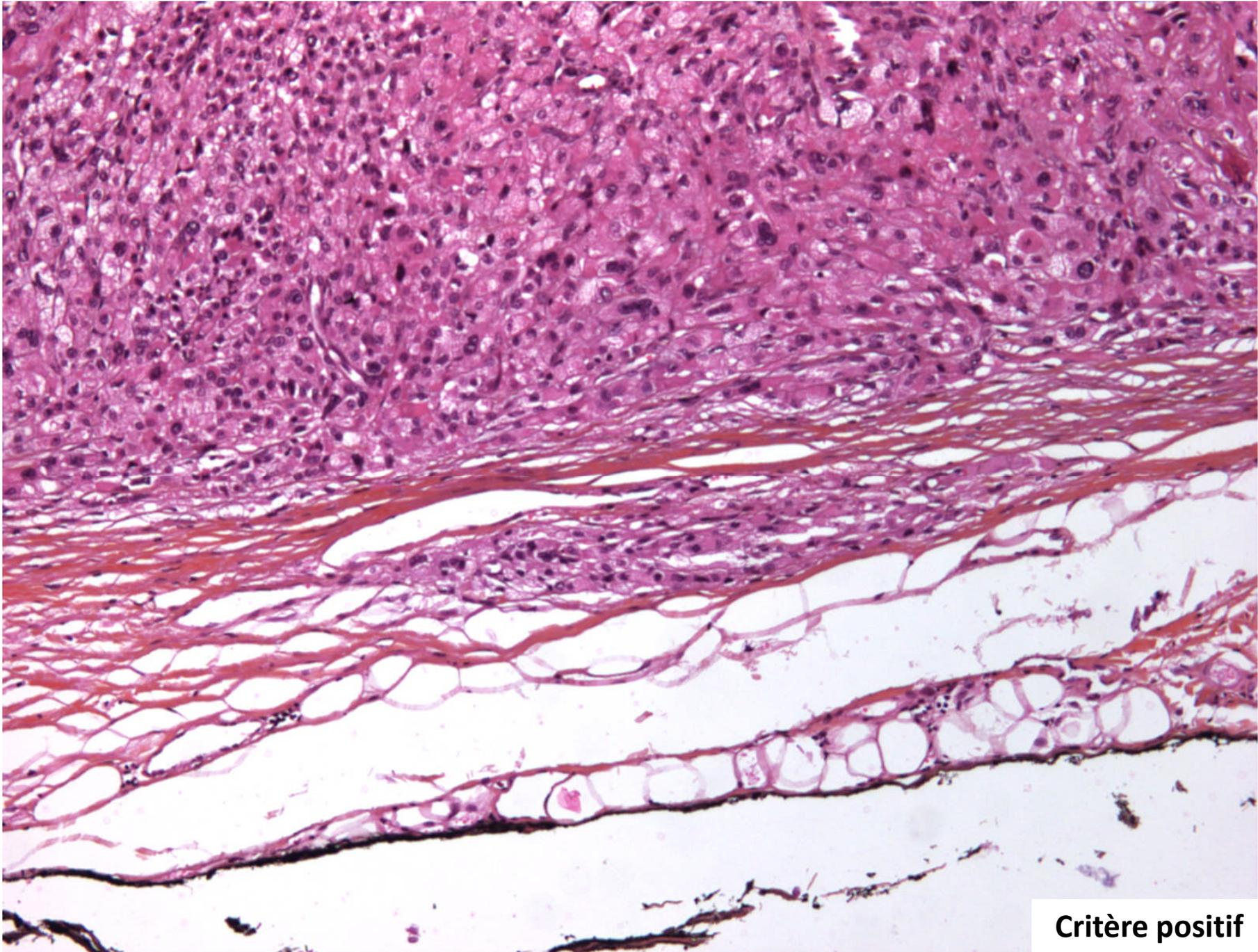


Critère positif



80a

Critère négatif



Critère positif

- 98 % des tumeurs bien classées

Cependant,

- Difficultés persistantes d'évaluation critères de Weiss
- Manque de reproductibilité entre observateurs

- Proposition d'un Weiss modifié (*Aubert et al, 2002*)

(analyse statistique de régression multiple)



2xMitoses + 2xCytoplasme + Mitoses Atypiques
+ Nécrose + Invasion Capsulaire



Immunohistochimie

Pas de profil immunohistochimique pathognomonique

- Cytokératines négatives
- Vimentine positive
- Melan-A (Mart-1) : sensible et spécifique
- Alpha inhibin peut être +
- Calrétinine : sensible mais pas spécifique
- SF-1 (Steroidogenic factor1) ou Ad4BP (adrenal 4 binding protein) + spécifique
- Synaptophysine +

Immunohistochimie

Tumeurs de plus de 5 cm
TCS avec score de Weiss à 3
→ intérêt de marqueurs :

– MIB-1 : cut off variable 2-6%

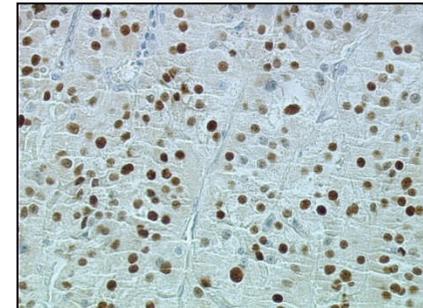
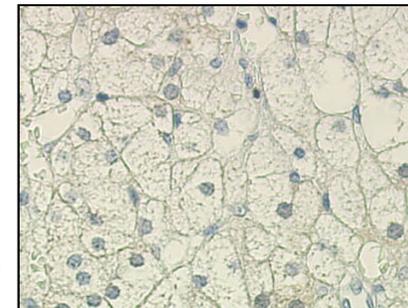
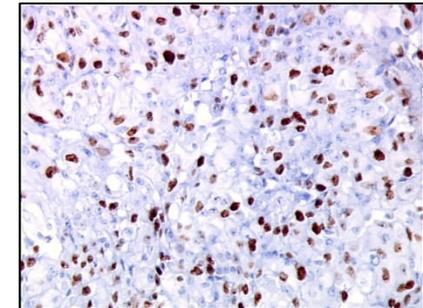
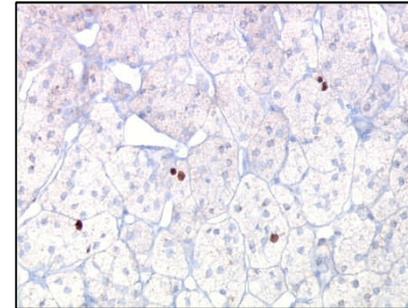
– Cycline E \geq 5%

- β -caténine cytoplasmique
et nucléaire diffuse

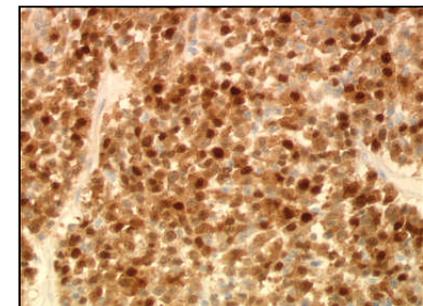
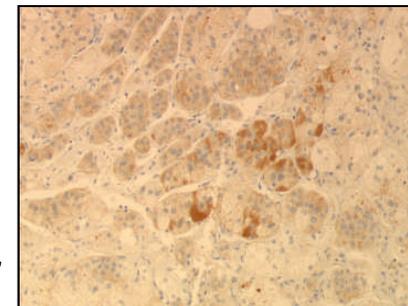
- Autres : p53, Topoisomérase II, p27, IGF2, MMP2

ACS

CCS



F. Tissier



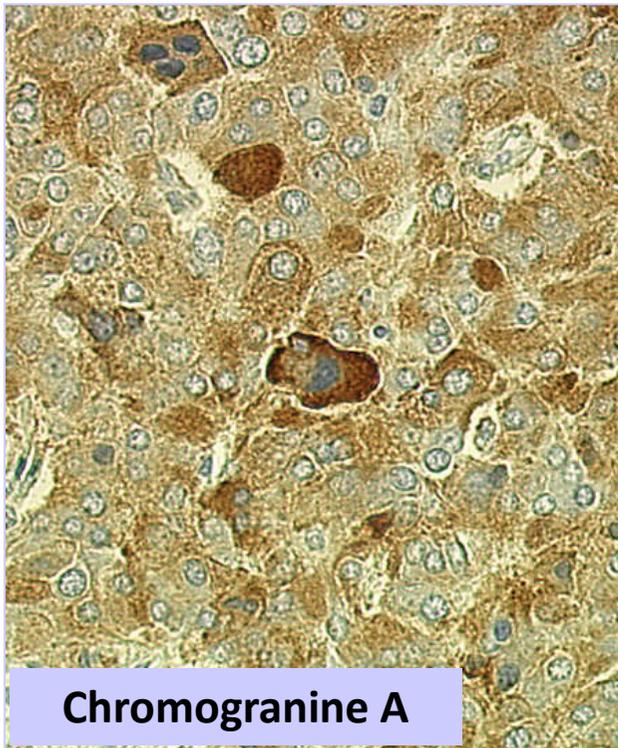
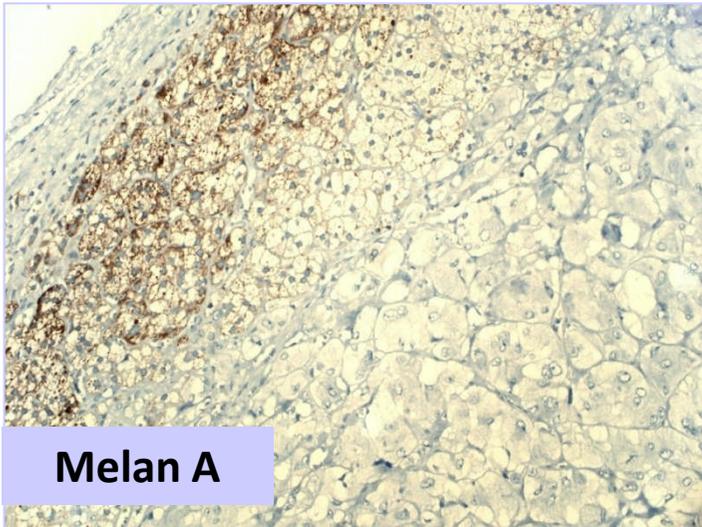
F. Tissier

Diagnostic différentiel

→ **Phéochromocytome**: en général les données cliniques, biologiques et radiologiques permettent le diagnostic pré-opératoire

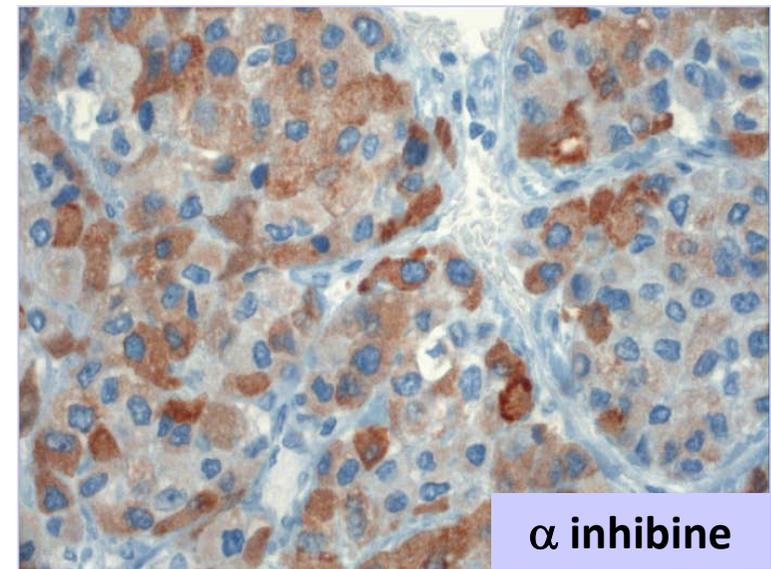
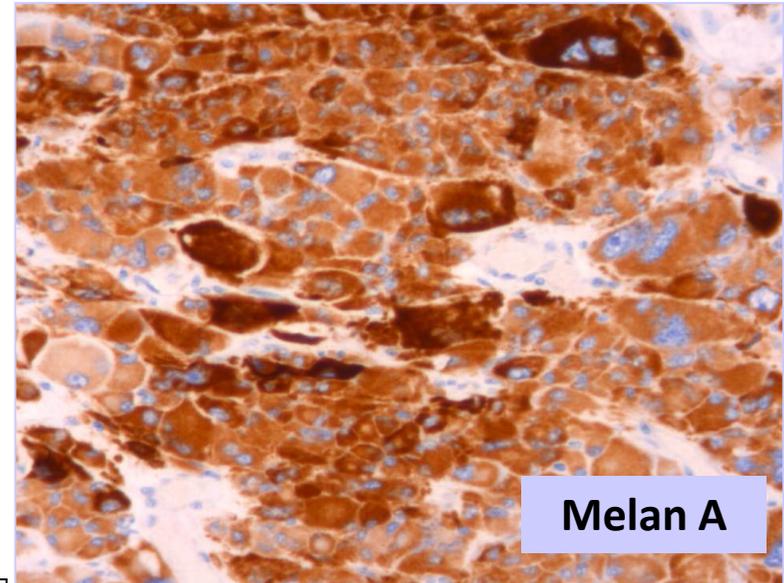
Parfois immunohistochimie utile : chromogranine A est positive dans le pheochromocytome

Phéochromocytome



-	CK	+/-
+	Chr A	-
+	Syn	+/-
-	α inhibine	+
-	Melan A	+

Carcinome Corticosurrénalien



Diagnostic différentiel

→ Métastases :

- ✓ Carcinome à cellules claires du rein
- ✓ Hépatocarcinome
- ✓ Carcinome bronchopulmonaire etc...

Diagnostic différentiel

Carcinome hépatocellulaire (CH): Carcinome à cellules rénales (CCR):

- cytokératines
 - Hep-Par-1
 - glypican-3
 - CEA
 - alpha foeto protéine
 - vimentine
- positifs
- négatif

- cytokeratines
 - EMA
 - vimentine
 - CD10
 - RCC
 - hKIM-1
(human Kidney Injury Molecule-1)
- positifs

Melan-A, α inhibin et SF-1 sont négatifs dans CH et CCR

Cas particuliers

- Variante oncocytaire

- Weiss inadapté

- Bisceglia 2004 :

- Malin : 1 critère majeur

- Mitoses > 5/50CFG

- Mitoses atypiques

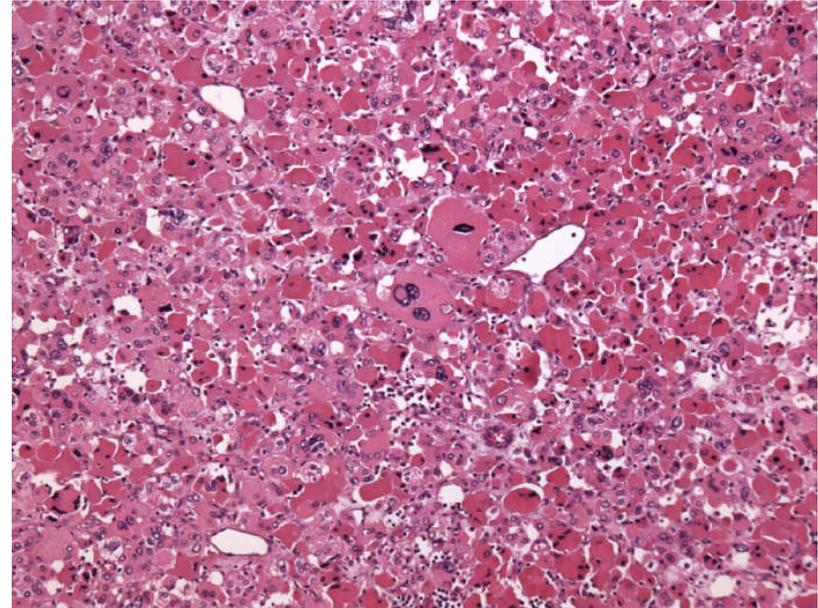
- Invasion veineuse

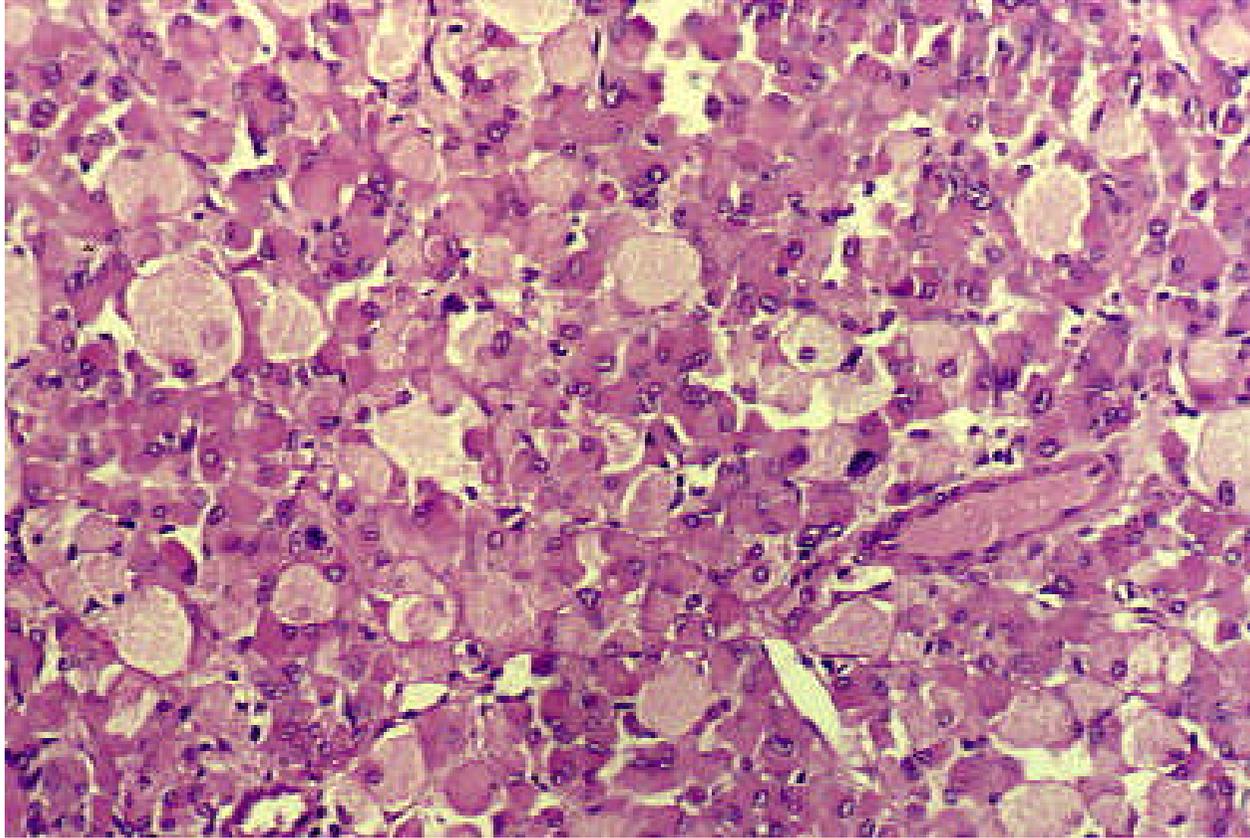
- Incertain : 1 à 4 critères mineurs

- Taille > 10cm et/ou Poids > 2 00g

- Nécrose

- Invasion capsulaire ou sinusoïdale





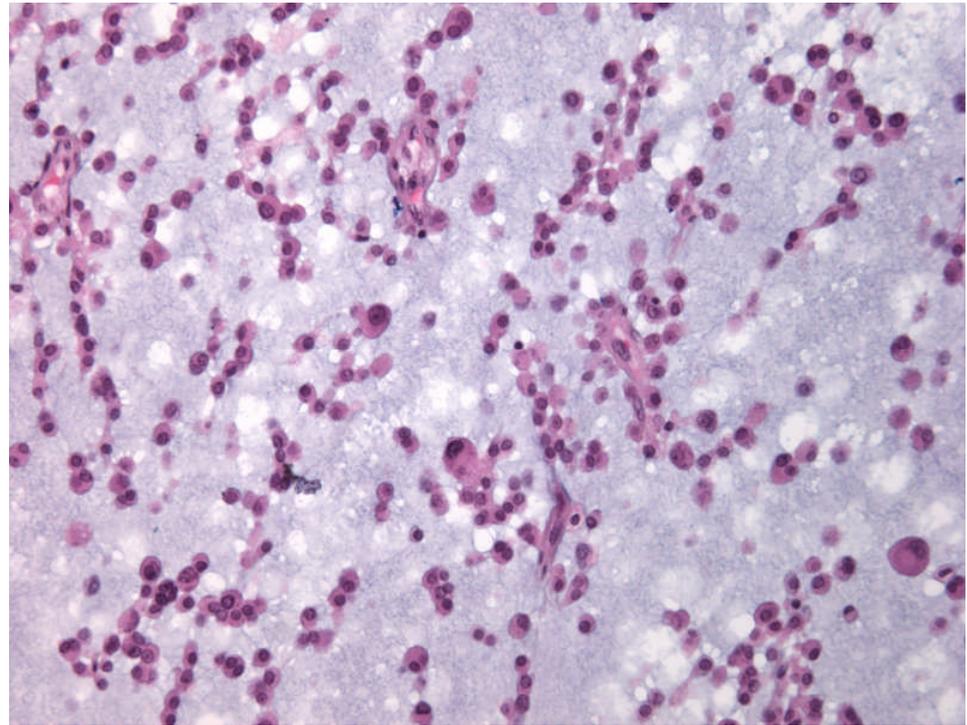
AFIP 2007

- ✓ Diagnostic différentiel :
 - 1° Tumeur rénale oncocyttaire (oncocytome ou Kc à c. chromophobes)
 - 2° Tumeur hépatocytaire
 - 3° Phéochromocytome oncocyttaire

Cas particuliers

- Tumeurs myxoïdes

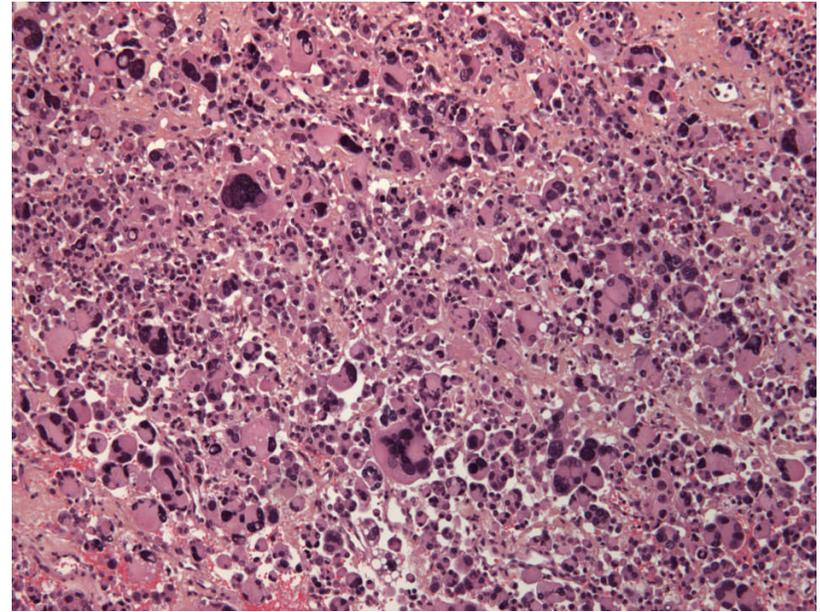
- Très rares
- TNF ou TF (Cushing)
- malignes ++++
- Architecture pseudoacineuse, cribriforme, en cordons de cellules présentant peu d'atypie
- Weiss ne serait pas adapté (ACS → CCS)
- Diagnostic différentiel : CCS conventionnels, métastase ADK, liposarcome myxoïde, chondrosarcome myxoïde...



Cas particuliers

- Tumeurs de l'enfant

- Rares
- TF (virilisme +/- Cushing) ++
- macro/micro « inquiétante », évolution bénigne
- Weiss inadapté
- Weineke 2003 :
 - Macro : taille > 10,5cm ; poids > 400g ; invasion graisse péricapsulaire et/ou des organes adjacents ; **invasion veine cave**
 - Micro : invasion veineuse ; invasion capsulaire ; **nécrose confluyente** ; **mitoses >15/20 CFG** ; mitoses atypiques
- Pronostic meilleur : survie à 5 ans 54 à 74%



Facteurs pronostiques

Age, **stade**, Weiss, index mitotique, marqueurs moléculaires

- Survie globale 16 à 38%
- Survie à 5 ans :
 - 70% stade 1,
 - 50% stade 2,
 - 10% stades 3 et 4
- Survie des patients métastatiques d'emblée ne dépasse pas un an
- Traitement : Chirurgie essentielle par équipe entraînée parfois « en bloc », mitotane

Stade TNM et ENSAT

Stade UICC 2010

- I T1N0M0
- II T2N0M0
- III T1 ou T2 N1M0
T3 N0 M0
- IV Quelque soit le T ou N M1
T3 N1
T4

Stade ENSAT

- I T1 N0 M0
- II T2 N0 M0
- III T1 ou T2N1M0
T3 ou T4 N0 ou N1 M0
- IV quelque soit le T ou N M1

TNM 2010

- T1 Tumeur ≤ 5 cm sans extension extrasurrénalienne
- T2 Tumeur > 5 cm sans extension extrasurrénalienne
- T3 Tumeur localement invasive mais n'envahissant pas les organes de voisinage*
- T4 Tumeur envahissant les organes de voisinage (UICC et ENSAT) ou avec thrombus tumoral dans la veine cave ou la veine rénale (ENSAT)
- N1 Envahissement ganglions régionaux
- M1 Métastase à distance

* rein, diaphragme, gros vaisseaux, pancréas, foie

(European Network for the study of Adrenal Tumors)

Marqueurs moléculaires

- LOH 17p13:syndrome de Li Fraumeni
 - 84,6% CSM Weiss > 3, 40% CSM Weiss 2 (Gicquel 2001, Assié 2006) Corrélié au score de Weiss et prédictif de récidence après chirurgie complète
 - Marqueur de Malignité
- LOH 11p15.5: syndrome de Beckwith-Wiedemann
 - Surexpression IGF2 dans 60-90% CSM liée à une perte d'allèle maternel (soumis à empreinte) avec duplication de l'allèle paternel (actif) et donc expression bi-allélique du gène de l'IGF-2.
 - Corrélié au score de Weiss et prédictif de récidence

TCS sporadiques - Transcriptomes

- Giordano TJ, 2003

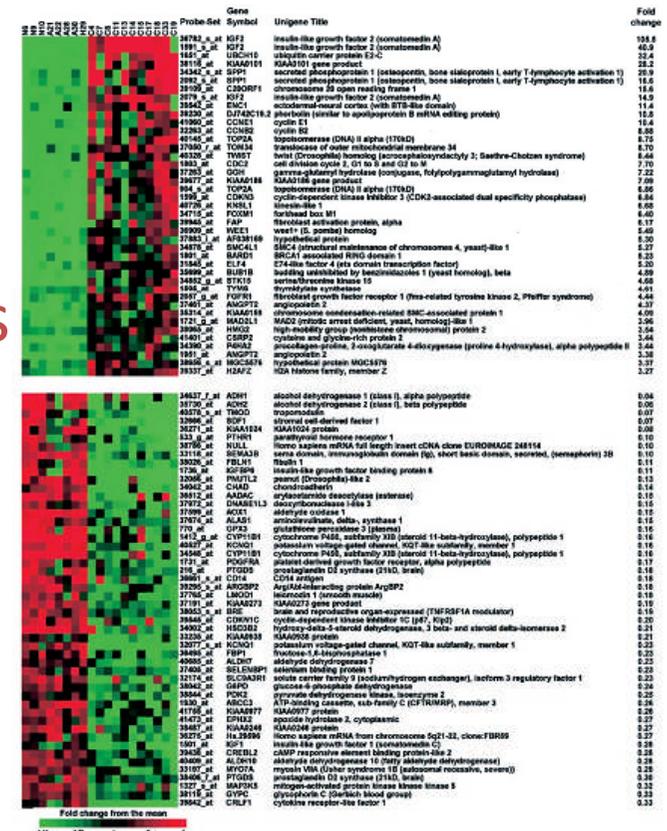
11 ACS 4 ACS 1HCS

- Profils d'expression différents ACS vs CCS

- Surexpression IGF2 dans CCS

- Nouveaux gènes dérégulés

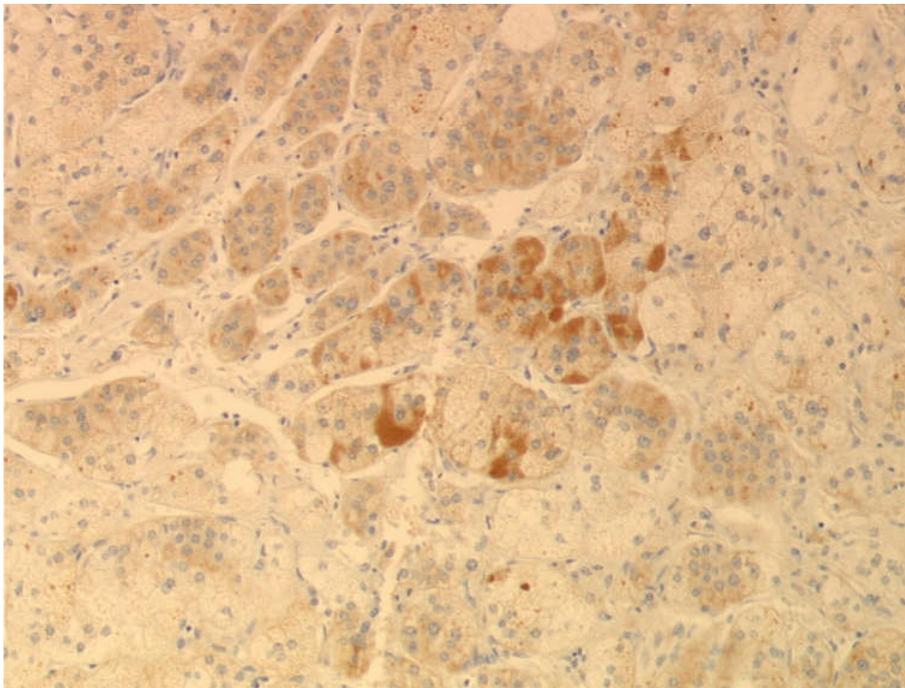
dont ENC-1 cible du complexe (β-caténine/TCF)



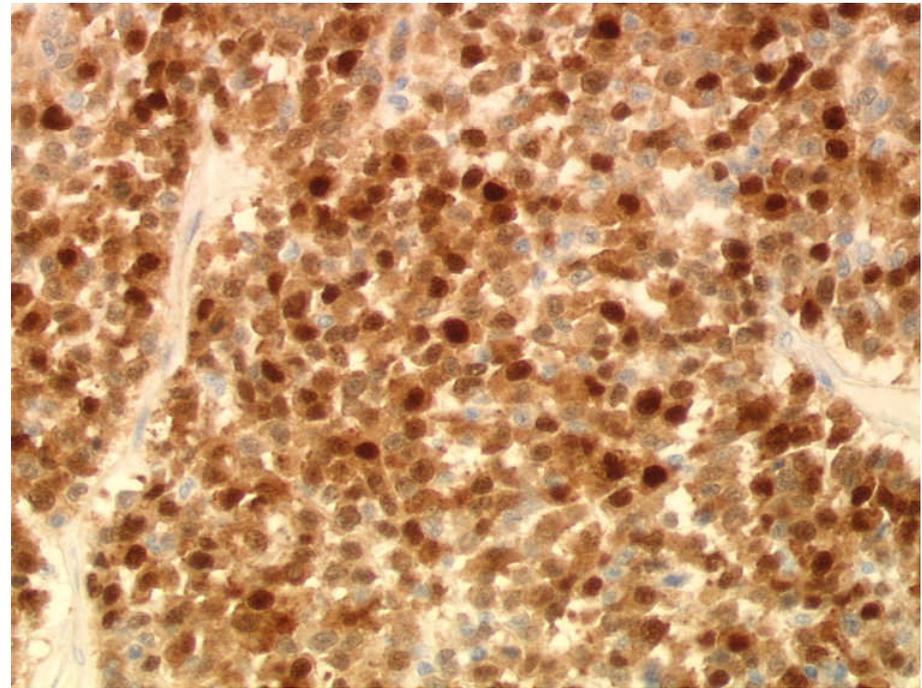
TCS sporadiques - Voie Wnt/ β -caténine

Mutations activatrices du gène de β caténine dans tumeurs plus volumineuse ou plus agressives

Expression IHC : accumulation cytoplasmique/nucléaire



ACS



CCS

Tissier Cancer Res 2005

de Reyniès A, *et al.* Gene expression profiling reveals a new classification of adrenocortical tumors and identifies molecular predictors of malignancy and survival.

J Clin Oncol 2009, 27(7):1108-15.

- Signatures moléculaires
 - *DLG7-PINK1* diagnostique
 - *BUB1B-PINK1* pronostique

TCS sporadiques - Biologie moléculaire ...En pratique

- Système de Weiss +++
- Marqueur IHC : KI-67, p53, cycline E, β -caténine
- Congélation +++
- LOH 17p13
- DLG7-PINK2 et BUB1-PINK2 ?

Bibliographie

- Weiss LM: Comparative histologic study of 43 metastasizing and nonmetastasizing adrenocortical tumors. *Am J Surg Pathol* 1984, 8: 163-9.
- Weiss LM, *et al.*: Pathologic features of prognostic significance in adrenocortical carcinoma. *Am J Surg Pathol* 1989, 13: 202-6.
- Aubert S, *et al.*: Weiss system revisited: a clinicopathologic and immunohistochemical study of 49 adrenocortical tumors. *Am J Surg Pathol* 2002. 26: 1612-9.
- DeLellis Ra *et al.*: World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of Endocrine Organs. Lyon, IARC Press, 2004.
- Tissier F, *et al.*: Cyclin E correlates with malignancy and adverse prognosis in adrenocortical tumors. *Eur J Endocrinol* 2004, 150: 809-17.
- Aubert S, *et al.*: Weiss system: a still in-use diagnostic tool for the assessment of adrenocortical malignancy. *Ann Pathol* 2005 25: 545-54.
- Tissier F, *et al.*: Mutations of beta-catenin in adrenocortical tumors: activation of the Wnt signaling pathway is a frequent event in both benign and malignant adrenocortical tumors. *Cancer Res* 2005, 65: 7622-7.
- Blanes A and Diaz-Cano SJ: Histologic criteria for adrenocortical proliferative lesions value of mitotic figure variability. *Am J Clin Pathol* 2007 127: 398-408.

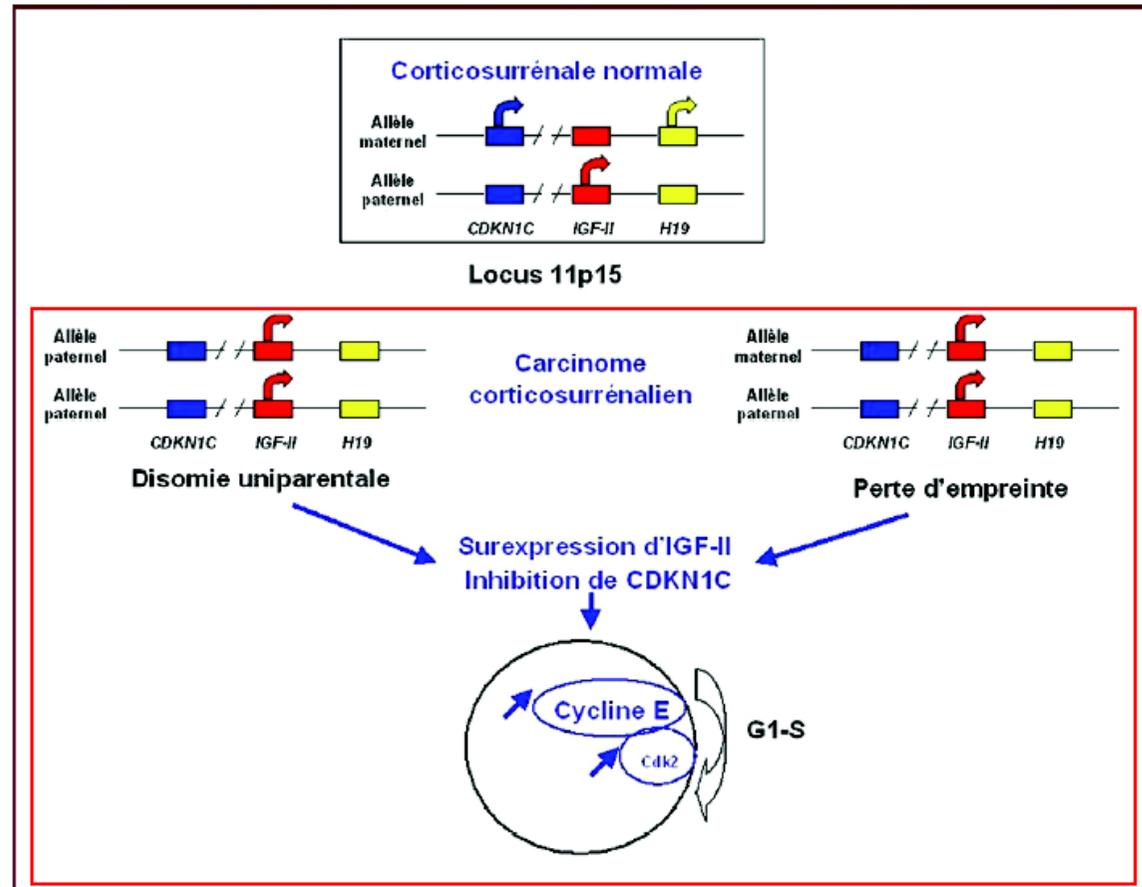
Bibliographie

- Tissier F. Sporadic adrenocortical tumors: genetics and perspectives for the pathologist. *Ann Pathol* 2008; 28: 409-16.
- Aubert S. Adrenal cortex tumors: a lesion continuum?. *Ann Pathol* 2008; 28 Spec No 1: S39-41.
- Volante M, *et al.* Clinicopathological study of a series of 92 adrenocortical carcinomas: from a proposal of simplified diagnostic algorithm to prognostic stratification. *Histopathology* 2009, 55(5):535-43.
- de Reyniès A, *et al.* Gene expression profiling reveals a new classification of adrenocortical tumors and identifies molecular predictors of malignancy and survival. *J Clin Oncol* 2009, 27(7):1108-15.
- Lau SK, Weiss LM. The Weiss system for evaluating adrenocortical neoplasms: 25 years later. *Human Pathology* 2009, 40:757-758
- Giordano TJ : The Argument for Mitotic Rate-based Grading for the Prognostication of Adrenocortical Carcinoma. *Am J Surg Pathol* 2011, 35(4):471-472
- Llyod RV. Adrenal cortical tumors, pheochromocytomas and paragangliomas. *Modern Pathol* 2011, 24:S58-S65
- McNicol A. Update on tumours of the adrenal cortex, phaeochromocytoma and extra-adrenal paraganglioma. *Histopathology* 2011,58:155-168

TCS sporadiques - Locus 11p15

- Disomie uniparentale en 11p15

- ACS : 9,5%
- CCS : 78,5%



Tissier F Ann Pathol 2008

- Surexpression de *IGFII* >90% des CCS
- Surexpression de cycline E

TCS sporadiques - Voie Wnt/ β -caténine

- Voie activée
 - dans la majorité des CCS
 - dans 1/3 des ACS
- Reliée à des mutations de *CTNNB1* dans 30% des ACS et des CCS
 - anomalie moléculaire la plus fréquemment décrite

