



# Avancées récentes dans le traitement des carcinomes corticosurrénaux

Rev Med Suisse 2012; 8: 2181-6

**J. Ducry**  
**D. Berthold**  
**F. Pralong**

**Dr Julien Ducry**  
Service d'endocrinologie et diabétologie  
Clinique de médecine  
Hôpital cantonal, 1700 Fribourg

**Dr Dominik Berthold**  
Centre coordonné d'oncologie  
**Pr François Pralong**  
Service d'endocrinologie, diabétologie  
et métabolisme  
CHUV, 1011 Lausanne  
francois.pralong@chuv.ch

## Recent advances in the treatment of adrenocortical carcinomas

Adrenocortical carcinomas are rare and aggressive malignant tumors, with an incidence of 1 to 2 cases per million inhabitants. Their diagnosis is made in three clinical situations: during the work up of a syndrome of hormonal hypersecretion, during the work up of loco-regional symptoms, or incidentally during an unrelated radiological procedure. Surgery is usually indicated except in situations of advanced metastatic disease. Adjuvant chemotherapy with mitotane is associated with a significant increase in disease-free survival when the drug is administered at adequate therapeutic dosage. Novel anti-mitotic therapies have recently been described for treating recurrent adrenocortical carcinoma under mitotane treatment, but their overall efficacy remains unsatisfactory.

Les carcinomes corticosurrénaux sont des tumeurs rares et agressives, dont l'incidence est estimée entre un et deux cas par million d'habitants. Leur diagnostic se fait dans trois situations cliniques: lors du bilan d'un syndrome d'hypersécrétion hormonale, lors d'investigations de symptômes locorégionaux ou, de manière fortuite, à l'occasion d'un bilan radiologique. Leur traitement est généralement chirurgical sauf dans les situations métastatiques d'emblée dépassées. La chimiothérapie adjuvante par mitotane est associée à une amélioration de la durée de survie sans récurrence, pour autant que le médicament soit administré à la dose thérapeutique adéquate. De nouvelles thérapies anticancéreuses ont récemment fait leur apparition pour le traitement des récurrences, mais leur efficacité reste malheureusement encore insatisfaisante.

## INTRODUCTION

Les carcinomes corticosurrénaux sont des tumeurs solides au comportement extrêmement agressif, dont la survie à cinq ans après une résection chirurgicale complète (R0) se situe entre 16 et 47%, avec une survie moyenne inférieure à un an. Leur incidence, évaluée à environ 1-2 cas/million d'habitants, les places dans le groupe des tumeurs rares. Ils représentent moins de 5% des incidentalomes surrénaux, dont l'incidence s'élève jusqu'à 5% de la population âgée de plus de 50 ans. Cette relative rareté rend leur étude systématique difficile et explique, en partie du moins, que les recommandations actuelles en ce qui concerne leur évaluation et leur traitement soient essentiellement basées sur des études de cas ou des avis d'experts.

L'arsenal thérapeutique à disposition pour le traitement des carcinomes surrénaux est extrêmement limité. En effet, le seul médicament reconnu actuellement pour les traitements adjuvants est le mitotane, dont le mode d'action reste par ailleurs encore mal compris. La publication récente des résultats d'une grande étude multicentrique de phase 3, comparant différents régimes de chimiothérapie chez des patients avec carcinomes corticosurrénaux dépassés chirurgicalement,<sup>1</sup> la première du genre dans cette pathologie, a motivé cet article de revue.

## PRÉSENTATION CLINIQUE

Une excellente revue récente fait le point de manière extensive sur la présentation clinique et la prise en charge initiale des patients avec carcinomes corticosurrénaux,<sup>2</sup> et le lecteur désirant plus de détails est invité à se référer à cet article. Les carcinomes corticosurrénaux peuvent se présenter de trois manières différentes: découverte radiologique fortuite, suite à des investigations réalisées pour un effet de masse, ou pour des symptômes secondaires à une hypersécrétion hormonale.

Dans 50% des cas, les carcinomes corticosurrénaux sont diagnostiqués au cours d'investigations réalisées dans le cadre d'une hypersécrétion hormonale, à savoir hyperandrogénisme chez la femme, syndrome de Cushing ou hyperaldostéro-



nisme chez les personnes des deux sexes. Quel que soit le type d'hormone sécrétée, la caractéristique principale du mode de présentation est sa rapidité d'évolution liée à une production hormonale massive. En effet, il ne s'écoule souvent que quelques mois (< 1 an) entre l'apparition des symptômes et le diagnostic.

En ce qui concerne la sécrétion de corticoïdes, bien que l'ensemble du tableau clinique classique du syndrome de Cushing puisse être observé, le mode de sécrétion tend à modifier la présentation. Ainsi, la prise pondérale et les stigmates corporels seront moins marqués, alors qu'on observera plus volontiers une faiblesse musculaire généralisée liée à l'amyotrophie (effet catabolique des corticoïdes) et aux troubles électrolytiques secondaires à l'effet minéralocorticoïde (en particulier l'hypokaliémie). De plus, la sécrétion de corticoïdes perturbe le métabolisme glucidique en révélant un diabète ou en le décompensant, et parallèlement la rétention hydrosodée engendrera une hypertension.

En cas de sécrétion d'androgènes, la présentation clinique sera extrêmement bruyante chez les femmes, avec des signes d'hyperandrogénisme, voire de virilisation (oligoaménorrhée, hirsutisme, clitoromégalie, changements cutanés, acné, abaissement du ton de la voix). A nouveau, la rapidité de l'apparition des symptômes permet d'écarter les autres causes plus communes d'hyperandrogénisme (PCOS (*syndrome des ovaires polykystiques*)), syndrome adrénogénital atypique). Chez les hommes, la sécrétion d'androgènes passe par contre la plupart du temps inaperçue. Il existe également des tumeurs féminisantes produisant des œstrogènes, qui sont virtuellement toujours malignes.

En absence de sécrétion hormonale, les carcinomes corticosurrénaux se manifestent plus tardivement par des symptômes liés à l'effet de masse : gêne ou douleur abdominale, nausées. On notera finalement la proportion grandissante de carcinomes corticosurrénaux découverts de manière fortuite en raison de l'utilisation toujours plus large des différentes méthodes d'imagerie moderne dans le diagnostic des pathologies abdominales.

## BILAN INITIAL DES CARCINOMES CORTICOSURRÉNALIENS

L'une des premières questions à se poser face à une masse surrénalienne est de savoir s'il existe ou non un syndrome d'hypersécrétion hormonale. Ceci est également valable lorsqu'on suspecte la présence d'un carcinome corticosurrénalien. En effet, même en absence de syndrome clinique manifeste, il n'est pas rare de pouvoir identifier une sécrétion de glucocorticoïdes, d'androgènes, ou de leurs précurseurs, qui pourra ensuite être utilisée comme marqueur tumoral dans le suivi des traitements. Finalement, le diagnostic de phéochromocytome doit toujours être formellement exclu avant toute intervention chirurgicale ou manœuvre invasive, une exception à cette règle pouvant être constituée par les tumeurs accompagnées d'une hypersécrétion évidente de corticostéroïdes (tableau 1).

L'imagerie de ces tumeurs constitue une étape cruciale dans le diagnostic des tumeurs surrénaliennes, et permet la plupart du temps d'obtenir des informations importantes en ce qui concerne leur caractère bénin ou malin. Le

**Tableau 1. Bilan hormonal proposé par le réseau européen pour l'étude des tumeurs de la surrénale (ENS@T)**

Bilan hormonal	
<b>Excès de glucocorticoïdes</b> (minimum : trois des quatre tests proposés)	<ul style="list-style-type: none"><li>• Test de suppression à la dexaméthasone (1 mg, 23 h 00)</li><li>• Mesure du cortisol libre urinaire de 24 heures</li><li>• Mesure du cortisol basal (sérum)</li><li>• Mesure de l'ACTH basale (plasma)</li></ul>
<b>Stéroïdes sexuels et précurseurs d'hormones stéroïdiennes</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• DHEA-S (sérum)</li><li>• 17-OH-progesterone (sérum)</li><li>• Androstènedione (sérum)</li><li>• Testostérone (sérum)</li><li>• 17-β-estradiol (sérum, chez les hommes ou les femmes ménopausées)</li></ul>
<b>Excès de minéralocorticoïdes</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Potassium (sérum)</li><li>• Rapport aldostérone sur rénine (uniquement chez les patients souffrant d'hypertension artérielle ou d'hypokaliémie)</li></ul>
<b>Phéochromocytome</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Catécholamines ou métanéphrines urinaires de 24 heures</li><li>• Métanéphrines et normétanéphrines (plasma)</li></ul>

ACTH: hormone corticotrope; DHEA-S: sulfate de déhydroépiandrostérone.

diagnostic différentiel entre un carcinome corticosurrénalien, une éventuelle métastase surrénalienne d'une autre tumeur maligne et un phéochromocytome est par contre plus difficile. La tomographie computerisée (CT-scan) et la résonance magnétique nucléaire (IRM) appliquées avec les protocoles les plus récents sont globalement équivalentes pour le diagnostic des carcinomes corticosurrénaux.

Pour le CT-scan, la valeur seuil de 10 unités Hounsfield, en dessous de laquelle le caractère bénin de la tumeur est confirmé, reste tout à fait valable dans les séries les plus récentes. En ce qui concerne l'IRM, les séquences dynamiques avant et après l'injection de gadolinium permettent également de caractériser très précisément les tumeurs surrénaliennes. Une imagerie du thorax et de l'abdomen entier est également indiquée dans le bilan initial d'un carcinome corticosurrénalien, afin de permettre le *staging* de la tumeur. Une discussion complète de l'imagerie des tumeurs surrénaliennes dépasse largement le contexte de cet article, et le lecteur est renvoyé à une revue récente de cette problématique.<sup>3</sup>

Une fois ce bilan initial effectué, et sauf dans les cas de maladie métastatique clairement dépassée, la prise en charge doit être chirurgicale en visant une résection complète (R0). Cette approche permet également de poser le diagnostic anatomopathologique de carcinome corticosurrénalien.

## NOUVELLES APPROCHES DIAGNOSTIQUES – DIAGNOSTIC MOLÉCULAIRE

Dans la plupart des cas, le diagnostic différentiel entre adénome et carcinome corticosurrénalien ne représente pas



un défi majeur pour le pathologiste expérimenté. Contrairement aux adénomes, les carcinomes sont habituellement de très grosses tumeurs, présentant de multiples zones hémorragiques en leur sein, avec des signes d'invasion vasculaire et de rupture de la capsule. Il n'en demeure pas moins que dans certaines situations intermédiaires, ce diagnostic peut devenir extrêmement difficile. Et de fait, la littérature foisonne de descriptions de tumeurs a priori parfaitement différenciées lors du diagnostic initial, ayant par la suite malheureusement démontré leur potentiel malin. Les avancées récentes dans le diagnostic moléculaire des carcinomes corticosurrénaux sont à cet égard très prometteuses, et devraient permettre d'améliorer encore le diagnostic, en offrant même la possibilité d'établir des critères pronostiques en termes de potentiel de récurrence, de métastatisation à distance, voire de réponse au traitement médical.<sup>4</sup>

En effet, l'analyse de l'expression de gènes au sein de tissu tumoral, ainsi que la comparaison entre des échantillons obtenus à partir d'adénomes et de carcinomes corticosurrénaux, ont permis de démontrer qu'il existe des différences moléculaires très claires entre les tumeurs bénignes et les tumeurs malignes. L'analyse sans a priori de ces mêmes données transcriptomiques a également permis de répartir les différents carcinomes corticosurrénaux analysés en deux sous-groupes, en fonction du degré d'expression des différents gènes étudiés.<sup>5</sup> Le point le plus important ici est la découverte que cette classification des carcinomes en deux sous-groupes en fonction de ces données moléculaires revêt une importance clinique en termes de pronostic. En effet, il s'avère que ces deux schémas d'expression génique différents sous-tendent un comportement clinique différent, l'un des sous-groupes identifiés ayant clairement un moins bon pronostic que l'autre en termes de survie. Encore plus remarquable, cette classification basée sur l'expression génique ne reflète que partiellement l'index mitotique, qui peut également être valorisé d'un point de vue pronostique.

Il apparaît ainsi que l'analyse génomique des carcinomes corticosurrénaux permet d'améliorer le pronostic par rapport aux critères anatomopathologiques classiquement utilisés. Malgré ces résultats prometteurs, un certain nombre de difficultés techniques doivent encore être surmontées avant de pouvoir proposer le diagnostic moléculaire de manière universelle dans ce type de tumeurs, comme dans d'autres situations moins rares. L'acquisition des données transcriptomiques est notamment encore loin d'être uniformisée et standardisée, et fait encore clairement partie des approches expérimentales. D'autre part, leur analyse requiert l'utilisation d'outils bio-informatiques complexes, ainsi que le recours à des experts bien formés dans ce genre d'approches.

## PRISE EN CHARGE – CHIRURGIE

Comme discuté plus haut, la découverte d'un carcinome corticosurrénal pose l'indication à une résection chirurgicale, en visant une R0. En effet, la chirurgie représente la seule option permettant d'avoir une visée curative dans ce type de carcinomes et doit, à ce titre, être la première op-

tion de prise en charge discutée. Seuls les patients se présentant d'emblée avec une maladie métastatique clairement dépassée ne devraient éventuellement pas bénéficier de l'approche chirurgicale initiale.

L'approche classique reste la laparotomie, et des données récentes suggèrent qu'une dissection lymphatique régionale systématique pourrait être bénéfique. Cette observation apparaît tout à fait cohérente, puisque les carcinomes corticosurrénaux ont tendance à métastatiser par voie lymphatique. Dans une étude allemande publiée cette année,<sup>6</sup> les auteurs ont comparé le devenir de 47 patients ayant bénéficié d'une dissection lymphatique au moment de la chirurgie initiale à celui d'un groupe contrôle de 236 patients n'ayant pas bénéficié de cette approche. Ils ont ainsi pu constater une amélioration significative de la survie sans récurrence chez les patients ayant bénéficié d'une dissection lymphatique. De manière intéressante, la survie globale a également été améliorée significativement par la dissection lymphatique.

Une autre étude récente a évalué le rôle potentiel de la chirurgie en cas de récurrence de carcinome corticosurrénal.<sup>7</sup> Il s'agit d'une étude rétrospective de 57 patients ayant bénéficié de chirurgie pour récurrence ou métastase de carcinome corticosurrénal dans un seul centre, entre 1977 et 2009. Cette étude est potentiellement très importante, puisqu'au vu de leur caractère très agressif, la grande majorité des carcinomes corticosurrénaux va récidiver. La question de la réintervention chirurgicale est ainsi fréquemment posée chez ces patients. Les opérations évaluées dans cette étude incluaient des interventions pour métastases hépatiques, pulmonaires, ou pour des récurrences locorégionales. Les résultats indiquent que l'intervalle libre avant la récurrence (ou l'apparition de métastase) constitue un facteur pronostique pour la survie après chirurgie pour une métastase. En effet, lorsque ce délai était inférieur à douze mois après la résection de la tumeur initiale, la survie médiane après l'ablation de la métastase a été de 1,7 an. Par contre, lorsque le délai d'apparition de la métastase avait été supérieur à douze mois après chirurgie initiale, la survie médiane après ablation de la métastase est passée à 6,6 ans. Les auteurs concluent que l'ablation chirurgicale de métastases en cas de carcinome corticosurrénal est une procédure sûre, qui a le potentiel d'améliorer la survie des patients présentant une métastase plus de douze mois après la résection de la tumeur primaire.

On peut conclure de ces études que la dissection lymphatique régionale devrait être pratiquée lors de toute intervention initiale pour un carcinome corticosurrénal, intervention qui ne devrait par ailleurs être effectuée que par un chirurgien très expérimenté dans ce type de chirurgie. D'autre part, la chirurgie pour maladie récidivante peut être proposée chez les patients présentant une récurrence tardive (> 12 mois), pour autant que l'on puisse espérer une R0 de la métastase.

## APPROCHE THÉRAPEUTIQUE – TRAITEMENT ADJUVANT, LE MITOTANE

Le mitotane (1,1-dichlorodiphényldichloroéthane, ou



o,p'DDD) est à ce jour le seul traitement approuvé pour le traitement adjuvant des carcinomes corticosurrénaux. Il est ainsi d'autant plus étonnant de constater qu'après plus de 50 ans d'utilisation dans cette indication, le mécanisme d'action précis du mitotane n'est toujours pas connu. On suspecte que la molécule active ne soit pas le mitotane, mais un produit résultant de son activation métabolique qui inhiberait la mitochondrie des cellules corticales, bloquant la synthèse du cortisol et développant un effet cytotoxique sur les cellules du cortex. C'est un médicament difficile à manipuler, dont les effets secondaires sont très mal tolérés par les patients, et qui doit impérativement être utilisé par un médecin expérimenté. En effet, la marge thérapeutique est extrêmement étroite.

Des études anciennes ont largement démontré l'importance d'obtenir des taux plasmatiques de mitotane dans la cible thérapeutique si l'on veut obtenir un effet antitumoral. Ce taux est fixé à 14 mg/l, et les taux de réponse objective au traitement, chez les patients chez qui ce taux est atteint, varient entre 55 et 65%.<sup>8,9</sup> Par contre, dans les mêmes études, les taux de réponse objective chez les patients n'ayant pas atteint cette concentration de mitotane étaient de 0. Lorsqu'on ajoute à ces informations le fait que des concentrations plasmatiques de mitotane de > 20 mg/l ont été associées à une toxicité neurologique du médicament, on comprendra aisément l'importance du suivi thérapeutique par la mesure régulière des taux de mitotane chez les patients traités.

Une étude plus récente, comparant les patients suivis dans quatre centres administrant le mitotane d'office (n=42) à des patients suivis dans quatre autres centres n'utilisant jamais le mitotane (n=55), a pu démontrer que l'utilisation systématique du mitotane en thérapie adjuvante augmentait significativement l'intervalle libre de récurrence chez les patients qui l'avaient reçu.<sup>10</sup> Ces données ont été largement confirmées par une grande étude rétrospective analysant les patients suivis dans cinq grands centres européens.<sup>11</sup> Dans cette étude, les patients ont été stratifiés en deux groupes en fonction de la médiane des taux circulants de mitotane mesurés sur 24 mois: le premier groupe était constitué des patients chez qui cette valeur était inférieure à 14 mg/l, et le second des patients chez qui cette valeur était supérieure à ces 14 mg/l. Les résultats ont démontré une différence significative dans la survie entre les deux groupes, les patients ayant reçu du mitotane à des taux efficaces ayant de loin la meilleure survie.

Ce genre de résultats permet en outre d'émettre l'hypothèse que certains types de carcinomes seraient plus sensibles aux effets du mitotane. Et effectivement, une étude publiée cette année suggère que le niveau d'expression d'un gène (*Ribonucleotide reductase large subunit 1*), retrouvé dans les tissus étudiés, corrèle significativement avec l'état de répondeur (ou non répondeur) au traitement adjuvant de mitotane.<sup>12</sup> Bien entendu, ce genre de résultats doit absolument être confirmé dans d'autres études avant de pouvoir être éventuellement utilisé pour guider le choix thérapeutique, mais de telles études pourraient, à l'avenir, révolutionner les approches médicamenteuses dans les carcinomes corticosurrénaux.

## APPROCHE THÉRAPEUTIQUE – CHIMIOTHÉRAPIES ET THÉRAPIES CIBLÉES

Malgré ces avancées remarquables, le carcinome corticosurrénalien demeure, comme indiqué plus haut, une pathologie oncologique extrêmement agressive. Il est ainsi relativement courant qu'on se retrouve dans des situations dépassées, avec des patients qui progressent sous traitement de mitotane bien conduit, et une étude récente a évalué deux schémas de chimiothérapie chez ce type de patients.<sup>1</sup> L'étude FIRM-ACT est une étude de phase 3, menée simultanément dans 40 centres de douze pays différents. Trois cents patients suivis dans ces centres ont été randomisés pour recevoir, en plus du mitotane, soit une chimiothérapie associant étoposide, doxorubicine et cisplatine (EDP), soit une chimiothérapie à base de streptozotocine seule. Les deux traitements ont été choisis en se basant sur de petites études de phase II: le traitement EDP a été étudié dans une étude avec 28 patients en montrant une activité de 53%, et le traitement de streptozotocine avec mitotane (Sz-M) a été étudié dans une étude avec 22 patients en montrant une activité objective de 36%. Le but de cette étude était d'établir un traitement standard pour la maladie avancée, et les patients continuant à progresser sous le traitement attribué initialement recevaient ensuite, en deuxième intention, le traitement alternatif.

Les caractéristiques des patients étaient bien équilibrées entre les deux groupes: l'âge médian se situait autour de 50 ans, 60% des patients étaient constitués de femmes, environ 60% des patients avaient des symptômes endocrines (syndrome de Cushing, syndrome de Conn, virilisation ou féminisation exclusive), le status de performance était globalement excellent ou très bon. Le temps entre le moment du diagnostic et la randomisation était de 7,3 mois pour le traitement EDP-M et 4,5 mois pour le traitement Sz-M. A noter que le taux de mitotane dans le sang était déterminé à l'examen de base, et que seuls 54 patients avaient à ce moment-là un taux supérieur à 14 mg/l.

Les résultats indiquent que l'association EDP était supérieure à la streptozotocine: l'intervalle sans progression tumorale était significativement plus élevé sous EDP-mitotane, de même que la survie sans progression (5 mois vs 2,1 mois). A douze mois, 26,1% des patients (IC 95%: 19,2 à 33,1) traités par EDP-M étaient en vie par rapport aux 7,2% (IC 95%: 3,1 à 11,3) de ceux qui ont reçu du Sz-M. Aussi, l'efficacité en termes de réponse objective au traitement était supérieure avec le régime EDP-M avec 23% versus 9,2% avec le régime de Sz-M. La survie globale n'était pas significativement différente, avec une survie médiane de 14,8 mois pour EDP-M et 12 mois pour le groupe Sz-M (hasard ratio: 0,79; IC 95%: 0,61 à 1,02, p=0,07). Toutefois, pour les 54 patients avec un taux de mitotane supérieur à 14 mg/l, la survie était meilleure par rapport aux 212 patients avec un taux de mitotane inférieur à ce seuil. Finalement, les événements indésirables graves étaient plus fréquents avec le bras EDP-M avec 58% par rapport aux 41% avec le traitement de Sz-M. Par contre, une analyse de qualité de vie montre des scores équivalents par rapport aux deux bras de traitement.

Les auteurs concluent que le régime thérapeutique indiqué actuellement est EDP avec mitotane. On notera toutefois que les résultats de cette étude, en valeur absolue,



restent insatisfaisants : seuls 23% des patients sous EDP-M ont eu une réponse objective au traitement, et la survie à cinq ans sous EDP-M n'est toujours que d'environ 20%. Il est intéressant de noter que le mitotane est un fort inducteur de l'enzyme CYP3A4, qui peut diminuer les taux plasmatiques de la doxorubicine et de l'étoposide. Cela permet d'émettre l'hypothèse que le traitement de chimiothérapie pourrait être potentiellement intensifié, ou au moins monitoré, dans les prochaines études.

## DÉVELOPPEMENTS FUTURS

Vu l'incidence des tumeurs corticosurrénales très faible, le développement de nouveaux traitements reste en retard par rapport à d'autres tumeurs plus fréquentes. Malgré cela, plusieurs voies de signalisation sont actuellement en investigation dans les études cliniques. 90% des tumeurs corticosurrénales surexpriment l'*insulin-like growth factor 2* (IGF2). De récentes études avec figitumumab ont montré une réponse partielle de 57%. OSI 906 est un inhibiteur de la tyrosine kinase contre l'IGFIR avec un taux de réponses préliminaires de 33%. D'autres molécules intéressantes sont les in Pto-inhibiteurs ainsi que les inhibiteurs de la tyrosine kinase comme le sunitinib et l'axitinib. Pour une discussion plus approfondie, on conseille la lecture de l'article de Stigliano et coll.<sup>13</sup>

## CONCLUSIONS

Les carcinomes corticosurrénaux sont des tumeurs extrêmement rares. L'étude FIRM-ACT a établi un premier

standard de traitement pour le carcinome adrénocortical métastatique et a démontré qu'avec une bonne collaboration entre les experts, les maladies très rares peuvent être étudiées dans des essais cliniques randomisés. Malgré ces progrès significatifs, le pronostic de ces tumeurs reste sombre, et de nouvelles études seront nécessaires afin d'améliorer l'efficacité des traitements disponibles, qui reste malheureusement encore insatisfaisante actuellement. ■

### Implications pratiques

- Même en absence de syndrome clinique manifeste, il est indiqué de rechercher une hypersécrétion hormonale devant toute masse surrénale car une hypersécrétion infraclinique pourra être utilisée comme marqueur tumoral pour le suivi des traitements
- La réintervention chirurgicale en cas de métastase est une procédure sûre, qui a le potentiel d'améliorer la survie des patients présentant une récurrence plus de douze mois après la résection de la tumeur primaire
- Le mitotane en traitement adjuvant, lorsqu'il est administré à doses efficaces, augmente la durée de la survie sans récurrence, et pourrait même augmenter significativement la survie globale chez certains patients

## Bibliographie

- 1 \*\* Fassnacht M, Terzolo M, Allolio B, et al. Combination chemotherapy in advanced adrenocortical carcinoma. *N Engl J Med* 2012;366:2189-97.
- 2 \*\* Zini L, Porpiglia F, Fassnacht M. Contemporary management of adrenocortical carcinoma. *Eur Urol* 2011;60:1055-65.
- 3 \* Young WF. Conventional imaging in adrenocortical carcinoma: Update and perspectives. *Horm Cancer* 2011;2:341-7.
- 4 \* Assie G, Giordano TJ, Bertherat J. Gene expression profiling in adrenocortical neoplasia. *Mol Cell Endocrinol* 2012;351:111-7.
- 5 Ragazzon B, Assie G, Bertherat J. Transcriptome analysis of adrenocortical cancers: From molecular classification to the identification of new treatments. *Endocr Relat Cancer* 2011;18:R15-27.
- 6 Reibetanz J, Jurowich C, Erdogan I, et al. Impact of lymphadenectomy on the oncologic outcome of patients with adrenocortical carcinoma. *Ann Surg* 2012;255:363-9.
- 7 \* Datrice NM, Langan RC, Ripley RT, et al. Operative management for recurrent and metastatic adrenocortical carcinoma. *J Surg Oncol* 2012;105:709-13.
- 8 Haak HR, Hermans J, van de Velde CJ, et al. Optimal treatment of adrenocortical carcinoma with mitotane: Results in a consecutive series of 96 patients. *Br J Cancer* 1994;69:947-51.
- 9 Baudin E, Pellegriti G, Bonnay M, et al. Impact of monitoring plasma 1,1-dichlorodiphenildichloroethane (o,p'DDD) levels on the treatment of patients with adrenocortical carcinoma. *Cancer* 2001;92:1385-92.
- 10 Terzolo M, Angeli A, Fassnacht M, et al. Adjuvant mitotane treatment for adrenocortical carcinoma. *N Engl J Med* 2007;356:2372-80.
- 11 Hermesen IG, Fassnacht M, Terzolo M, et al. Plasma concentrations of o,p'DDD, o,p'DDA, and o,p'DDE as predictors of tumor response to mitotane in adrenocortical carcinoma: Results of a retrospective ENS@T multicenter study. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:1844-51.
- 12 Volante M, Terzolo M, Fassnacht M, et al. Ribonucleotide reductase large subunit (RRM1) gene expression may predict efficacy of adjuvant mitotane in adrenocortical cancer. *Clin Cancer Res* 2012;18:3452-61.
- 13 Stigliano A, Cerquetti L, Sampaoli C, et al. Current and emerging therapeutic options in adrenocortical cancer treatment. *J Oncol* 2012;2012:408131.

\* à lire

\*\* à lire absolument