

UNIVERSITE DE NANTES

FACULTE DE MEDECINE

Année 2016

N° 140

THESE

pour le

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

DES de chirurgie générale

par

***Guéno*lé SIMON**

Né le 16 mars 1987 à Rennes

Présentée et soutenue publiquement le 19 septembre 2016

**CHIRURGIE DE RECIDIVE DES CORTICOSURRENALOMES:
RESULTATS D'UNE ETUDE RETROSPECTIVE MULTICENTRIQUE
FRANCAISE**

Président: Monsieur le Professeur Eric Mirallié

Directeur de thèse: Madame le Docteur Claire Blanchard

REMERCIEMENTS

A Monsieur le Professeur Eric Mirallié

Vous me faites l'honneur de présider ce jury

Veillez trouver ici l'expression de ma gratitude et de mon respect

Je vous remercie pour votre disponibilité et vos corrections tout au long de la
rédaction de ce travail

A Madame le Docteur Claire Blanchard

Tu me fais l'honneur d'être ma directrice de thèse

Merci pour ta disponibilité, tes corrections et tes encouragements pour la réalisation
de ce travail

A Monsieur le Professeur Eric Frampas

Vous me faites l'honneur de juger ce travail

Veillez trouver ici l'expression de mes sincères remerciements

A Monsieur le Professeur Bertrand Cariou

Vous me faites l'honneur de juger ce travail

Veillez trouver ici l'expression de mes sincères remerciements

A Madame le Docteur Delphine Drui

Vous me faites l'honneur de juger ce travail

Veillez trouver ici l'expression de mes sincères remerciements

A Monsieur le Professeur François Pattou et son équipe du CHU de Lille

A Monsieur le Professeur Laurent Brunaud et son équipe du CHU de Nancy

A Monsieur le Professeur Jean-Christophe Lifante et son équipe du CHU de Lyon

A Monsieur le Professeur Loïc de Calan et son équipe du CHU de Tours

Vous avez accepté de partager vos expériences pour permettre la réalisation de ce travail, je vous en remercie

A Monsieur le Professeur Paul-Antoine Lehur et à toute l'équipe de chirurgie digestive du CHU de Nantes : Pr Eric Mirallié, Pr Guillaume Meurette, Dr Nicolas Regenet, Dr Sylvie Métairie, Dr Juliette Podevin, Dr Cécile Caillard, Dr Eric Letessier, qui m'ont formé et soutenu pendant ces années d'internat

Au Docteur Michel Comy et aux chirurgiens de La Roche Sur Yon qui m'ont accueilli et formé pendant deux semestres très enrichissants: Fabrice Denimal, Benoit de Kerviler, Marc-Henri Jean, Emeric Abet et Anne-Géraldine Brau-Weber

A Messieurs le Professeurs Loïc de Calan, Ephrem Salamé et à toute l'équipe de chirurgie digestive du CHU de Tours qui m'ont accueilli pendant six mois

A Monsieur le Professeur Jean-Marc Classe et à l'équipe de chirurgie digestive de l'institut Cancérologique de l'Ouest à Saint-Herblain, Emilie Thibaudeau et Frédéric Dumont, pour leur accueil et leur dynamisme

A l'équipe du Professeur Philippe Despins et du Professeur Jean-Christian Roussel, chirurgie cardiaque au CHU de Nantes, pour m'avoir accompagné au début de mon internat

A l'équipe du Dr Luc Soubigou, du service d'orthopédie au CH de Saint-Nazaire

A tous mes Chefs de clinique : Thomas Senage, Heithem Jeddou, Christophe Morvant, Antoine Bruneau, Emilie Duchalais, Claire Blanchard, Christophe Gaudin, Baudoin Thébault, Guillaume Boulanger

A tous mes co-internes pour ces moments passés ensemble

A Ludwig mon co-interne, qui m'a suivi pendant sept semestres, et mon futur co-chef

A Julie qui m'a supporté pendant ces années de travail, pour ces encouragements et son soutien

A Lucien, qui fait mon bonheur tous les jours

A mes parents, pour leur soutien sans faille, leur présence et leur confiance

A ma sœur Julie

A tous mes amis Rennais, Nantais et d'ailleurs

TABLE DES MATIERES

I. INTRODUCTION	page 7
1. Le corticosurréalome	page 7
1.1 Définition et épidémiologie	page 7
1.2 Diagnostic	page 7
1.2.1 Présentation clinique	page 7
1.2.2 Bilan biologique	page 8
1.2.3 Bilan d'imagerie	page 9
1.2.4 Anatomopathologie	page 10
1.3 Traitement	page 12
1.3.1 Tumeur résécable	page 12
1.3.2 Tumeur non résécable	page 12
1.4 Pronostic	page 13
1.5 Surveillance	page 13
2. Récidive du corticosurréalome	page 14
3. Objectif de l'étude	page 16
II. MATERIEL ET METHODE	page 17
III. RESULTATS	page 19
IV. DISCUSSION	page 23
V. CONCLUSION	page 27
VI. BIBLIOGRAPHIE	page 28

Annexe 1 : Bilan biologique minimal avant une chirurgie de corticosurréalome

Annexe 2 : Tomodensitométrie abdominale avec injection de produit de contraste en coupe axiale : masse surrénalienne gauche suspecte de malignité

Annexe 3 : Photographies lors de l'analyse anatomopathologique macroscopique d'un corticosurréalome

Annexe 4 : Analyse anatomopathologie microscopique d'un corticosurréalome

Annexe 5 : Score de Weiss

Annexe 6 : Classification ENSAT

Annexe 7 : Localisations des récurrences de corticosurréalome

Annexe 8 : Données démographiques et caractéristiques tumorales

Annexe 9 : Courbes de survie : Traitement chirurgical contre traitement médical

Annexe 10 : Analyse univariée

Annexe 11 : Analyse multivariée

I. INTRODUCTION

1. Le corticosurréalome

1.1 Définition et épidémiologie

Le corticosurréalome est une tumeur primitive rare développée au dépend du cortex de la glande surrénale. Son incidence chez l'adulte est d'environ 1 à 2 nouveaux cas par million d'habitants, par an (1,2). Le corticosurréalome est plus fréquent chez la femme (ratio 1,5) (3). Un pic d'incidence est observé chez l'enfant et surtout chez l'adulte autour de la 4ème et 5ème décennie.

Chez l'adulte la grande majorité des corticosurréalomes sont sporadiques mais il existe des facteurs génétiques prédisposant tel qu'un syndrome de Li-Fraumeni, une néoplasie endocrinienne multiple de type 1, un syndrome de Lynch, une polypose adénomateuse familiale (4–6).

1.2 Diagnostic

1.2.1 Présentation clinique

Trois types de présentation clinique peuvent amener au diagnostic de corticosurréalome. Fréquemment, une symptomatologie en rapport avec une hypersécrétion hormonale est retrouvée. Il s'agit le plus souvent d'un syndrome de Cushing (hypercortisolisme : obésité facio-tronculaire, érythrose, vergetures, asthénie), plus ou moins

associé à un syndrome de virilisation chez la femme (hyperandrogénisme : excès de pilosité) ou de féminisation chez l'homme (hyperoestrogénisme : diminution de la pilosité, gynécomastie, atrophie testiculaire). Une hypertension par hyperaldostéronisme est plus rare (7,8).

Un deuxième mode de présentation clinique est la découverte d'un syndrome tumoral lié à une masse abdominale clinique entraînant une distension abdominale, des douleurs, des nausées et parfois des signes locaux de compression (7,8).

Enfin le dernier mode de présentation clinique est la découverte fortuite d'une masse surrénalienne lors d'un examen d'imagerie (incidentalome surrénalien) (9).

1.2.2 Bilan biologique

La biologie permet de rechercher un syndrome d'hypersécrétion hormonale. Un bilan endocrinien exhaustif est recommandé et chaque voie hormonale du cortex surrénalien doit être étudiée car elles peuvent toutes être affectées.

L'étude de la fonction glucocorticoïde détecte une hypersécrétion de cortisol. Dans ce cas, la cortisolémie à 8 heures et le cortisol libre urinaire des 24 heures sont augmentés, alors que le taux d'ACTH plasmatique est effondré. Le diagnostic de syndrome de Cushing est également détecté grâce au test de freinage minute à la dexaméthasone.

La fonction androgène est étudiée en dosant dans le sang les hormones sexuelles (testostérone et oestrogène) et leurs précurseurs (S-DHEA, 17-OH-progestérone, androsténone, 17 β -oestradiol). En cas d'hypersécrétion, ces marqueurs sont augmentés.

La fonction minéralocorticoïde s'étudie en dosant premièrement une kaliémie, puis un dosage d'aldostérone et de rénine plasmatique est réalisé en cas d'hypertension artérielle et d'hypokaliémie.

Après avoir exploré les fonctions glucocorticoïde, androgène et minéralocorticoïde, il faut éliminer un phéochromocytome en étudiant la fonction médullaire. Les concentrations des catécholamines et métanéphrines urinaires et plasmatiques sont augmentées en cas de phéochromocytome.

L'annexe 1 résume le bilan biologique minimal à réaliser avant une chirurgie de surrénalectomie.

1.2.3 Bilan d'imagerie

L'imagerie permet de suspecter le diagnostic de corticosurréalome et d'évaluer la résecabilité de la tumeur. Premièrement, une tomodensitométrie (TDM) thoraco-abdominale avec injection de produit de contraste semble indispensable. Cet examen permet d'évaluer la structure interne de la tumeur, sa vascularisation, sa taille, ses marges de résections et repère d'éventuelles adénopathies ou métastases à distance. Une densité spontanée supérieure à 10 Unités Hounsfield (UH) définit la malignité d'une masse surrénalienne avec une sensibilité de 71% et une spécificité de 98% (10). L'injection de produit de contraste permet de visualiser un rehaussement périphérique et un défaut de rehaussement central. L'annexe 2 montre un exemple de masse surrénalienne suspecte visualisée sur une coupe de TDM abdominale.

L'imagerie par résonance magnétique (IRM) avec injection de Gadolinium permet

également de suspecter le diagnostic de corticosurréalome devant une masse hétérogène avec un hyposignal en T1, un hypersignal en T2 et un wash-out lent. L'IRM est aussi intéressante dans le but de mieux caractériser une invasion vasculaire ou hépatique (11).

La Tomographie par Emission de Position au 18F-fluorodeoxyglucose (TEP-FDG) associée au scanner différencie souvent une tumeur surrénalienne bénigne d'une tumeur surrénalienne maligne (12). En effet, la TEP-FDG permet notamment de calculer l'intensité de la fixation des lésions (SUVmax). Un ratio SUVmax de la tumeur sur SUVmax du foie supérieur à 1,8 voire 1,45 est fortement prédictif de malignité (12,13). Les deux autres intérêts principaux du TEP-FDG sont de détecter des métastases à distance permettant la stadification initiale, et d'avoir un examen de référence avant traitement qui servira lors du suivi (14).

La biopsie d'une tumeur surrénalienne n'a pas de place et est dangereuse à cause du risque de dissémination tumorale ou de crise hypertensive liée à un phéochromocytome méconnu.

Finalement, la suspicion de malignité est faite en fonction de la taille tumorale, des caractéristiques radiologiques, du degré d'envahissement local ou à distance. Une taille supérieure à 4 cm, une densité spontanée supérieure à 10 UH au scanner, la perte de signal sur l'IRM métabolique de moins de 20%, une fixation intense au TEP-FDG, un faible rehaussement central dû à des hémorragies ou de la nécrose, un lavage lent après injection de produit de contraste, orientent vers une tumeur à risque de malignité.

1.2.4 Anatomopathologie

Le diagnostic de certitude est réalisé lors de l'analyse de la pièce opératoire. Le

diagnostic de corticosurréalome nécessite un anatomopathologiste expérimenté.

Macroscopiquement le corticosurréalome est souvent volumineux (> 10cm, > 100g), d'aspect lobulé, jaune orangé à brun avec des plages de nécrose et d'hémorragies. L'envahissement des organes de voisinage est suspect de malignité. L'annexe 3 montre l'aspect macroscopique d'un corticosurréalome réséqué.

Microscopiquement, de larges travées sont retrouvées avec des plages de cellules éosinophiles, un pléomorphisme nucléaire, des mitoses atypiques, de la nécrose et des remaniements avec une invasion vasculaire et capsulaire. L'annexe 4 montre une vue microscopique d'un corticosurréalome.

L'analyse microscopique permet de calculer le score de Weiss. Celui-ci différencie un adénome corticosurrénalien de l'adénocarcinome à partir de 9 paramètres énumérés dans l'annexe 5. Un score supérieur ou égal à 3 suggère la malignité (15). Plus récemment, un score de Weiss modifié comportant 7 critères a été proposé (16). Ce score introduit l'index de prolifération Ki67 dans le diagnostic de malignité d'une tumeur corticosurrénalienne. Le Ki67 a également une valeur pronostique dans le corticosurréalome (17). L'immunohistochimie et la biologie moléculaire ne permettent pas à l'heure actuelle de diagnostiquer un corticosurréalome.

L'anatomopathologie permet de classer le corticosurréalome. La classification utilisée est celle de l'European Network for the Study of Adrenal Tumors (ENSAT) détaillée dans l'annexe 6 (18) Elle différencie 4 stades ENSAT en fonction de la taille tumorale et de l'envahissement à distance. Le stade ENSAT a une forte valeur pronostique.

1.3 Traitement

1.3.1 Tumeur résécable : chirurgie en première intention

La résection chirurgicale d'une masse surrénalienne est requise devant une tumeur sécrétante, symptomatique ou devant une lésion atypique à haut risque de malignité. La chirurgie est le seul espoir de guérison du corticosurréalome (19). En effet, les corticosurréalomes sont très peu chimio-sensibles. Les surrénalectomies pour suspicion de corticosurréalomes devraient être réalisées dans des centres experts, effectuant au moins 10 surrénalectomies par an (20,21). En effet, dans deux études, les patients pris en charge dans des centres à hauts volumes avaient moins de récurrences, ou augmentaient leur survie sans récurrence.

Le traitement standard est une surrénalectomie par laparotomie pour les stades localisés (ENSAT I et II) et localement avancés (ENSAT III) si les tumeurs sont résécables. La résection microscopiquement complète (R0) est le seul moyen d'obtenir une survie à long terme (22). Pour les stades avancés, ce statut R0 n'est obtenu qu'en réséquant les organes adjacents. Un curage ganglionnaire locorégional semblerait être associé à de bons résultats oncologiques (23). Cependant, il n'y a actuellement pas de recommandation sur l'intérêt du curage extensif notamment sur l'intérêt de réaliser une néphrectomie systématique.

1.3.2 Tumeur non résécable

Les options thérapeutiques sont limitées dans le traitement des tumeurs non résécables du fait de l'absence de chimiothérapie efficace. Le mitotane, agent cytotoxique spécifique des surrénales, est la drogue la plus utilisée même si les résultats sont controversés (3,24). En

deuxième intention sont utilisés des agents cytotoxiques systémiques, le plus souvent une combinaison associant des sels de platine à de l'étoposide et de la doxorubicine (25). De nouvelles cibles thérapeutiques sont actuellement en cours d'étude, portées par l'émergence des thérapies ciblées (26).

1.4 Pronostic

Le pronostic du corticosurréalome est mauvais. En effet, les patients porteurs de tumeurs stade ENSAT I et II complètement réséquées ont une survie de 40% à 5 ans (27). De plus, malgré une résection apparemment complète, la récurrence survient dans 74% des cas (28). De manière générale, la survie à 5 ans selon les stades ENSAT I, II, III et IV est respectivement de 82%, 61%, 50% et 13% (18). L'index de prolifération Ki67 a démontré sa valeur pronostique. En effet, Beuschlein et al. ont montré dans leur cohorte allemande qu'un Ki67 supérieur à 20% était corrélé à une moins bonne survie globale qu'un Ki67 inférieur à 10% (42 mois versus 180,5 mois) (17).

1.5 Surveillance

Le haut risque de récurrence du corticosurréalome incite à une surveillance rapprochée. Après la chirurgie d'exérèse, une surveillance clinique, biologique et radiologique (TDM, TEP-FDG) tous les 3 mois semble indispensable initialement. La surveillance peut être espacée ensuite tous les 6 mois même s'il n'y a pas de réelle recommandation. Chez les patients sans récurrence, une surveillance à vie semble logique.

2. Récidive du corticosurréalome

Malgré une maladie la plupart du temps résécable d'emblée, et malgré une chirurgie complète, plus de la moitié des patients récidivent, souvent sur un versant métastatique (28). La récurrence peut être locorégionale, située au niveau du lit de la surrénalectomie initiale, ou à distance. Le diagnostic de récurrence est fait sur l'imagerie de surveillance et parfois suspecté suite à la réapparition de signes cliniques et biologiques d'hypersécrétion hormonale. Le risque de récurrence après chirurgie est lié au stade ENSAT initial, à la qualité de la résection initiale et au Ki67%. La survie à 5 ans d'un patient atteint d'une récurrence métastatique est de moins de 20% (29).

La prise en charge des récurrences de corticosurréalomes est multidisciplinaire et reste peu standardisée. Plusieurs traitements sont possibles avec des résultats, en terme de survie, médiocres.

Quelques études rétrospectives ont montré l'intérêt de la chirurgie en cas de récurrences résécables (30–33). Erdogan et al., grâce au registre allemand des corticosurréalomes, ont montré un intérêt à la chirurgie en cas de récurrence si la résection était R0 et si la récurrence survenait plus de 12 mois après la première chirurgie. Datrice et al. ont retrouvé également une survie améliorée chez les patients ayant un intervalle sans récurrence de plus d'un an. Dy et al. ont montré un intérêt à la chirurgie de récurrence sur la survie mais insistaient surtout sur l'amélioration des symptômes cliniques chez les patients opérés.

Concernant les récurrences non résécables, les options thérapeutiques sont limitées. La chimiothérapie orale par mitotane est utilisée en première intention. La chimiothérapie systémique est également utilisée lors de la récurrence. Les corticosurréalomes étant des

tumeurs peu chimio-sensibles, différents schémas ont été publiés, mais une seule étude randomisée a montré une amélioration de la survie sans récurrence chez les patients ayant un corticosurrénaome avancé, traités par une combinaison d'étoposide, de doxorubicine et de cisplatine associés au mitotane (25). Ces résultats restent modérés car la survie globale était de 14,8 mois dans cette étude. En France, l'association mitotane per os, avec une combinaison d'étoposide et de cisplatine intraveineux, est souvent utilisée en deuxième ligne, après le mitotane seul, dans les corticosurrénaomes non opérables et dans les récurrences de corticosurrénaomes opérés.

La radiothérapie du site de surrénalectomie a été étudiée mais avec des résultats discordants (34). La radiothérapie externe palliative peut également être utilisée en cas de tumeur symptomatique.

3. Objectifs de l'étude

Le corticosurréalome est une tumeur rare, de très mauvais pronostic, et récidivant souvent malgré une exérèse initiale d'apparence complète. La prise en charge des récidives de corticosurréalome n'est pas standardisée et les différentes thérapeutiques sont peu efficaces.

L'objectif principal de cette étude était de définir le rôle de la chirurgie dans la prise en charge des récidives locales ou à distance des corticosurréalomes malins. L'objectif secondaire était de rechercher des facteurs prédictifs de survie chez les patients en récurrence de leur corticosurréalome, afin de mieux sélectionner les patients qui pourraient bénéficier d'une nouvelle chirurgie.

II. MATERIEL ET METHODE

Nous avons réalisé une étude portant sur des patients atteints d'une récurrence après une chirurgie initiale de corticosurrénalectomie entre 1980 et 2014 dans 5 centres universitaires français : Lille, Lyon, Nancy, Nantes et Tours. Les données au moment du diagnostic initial, de la première intervention, des analyses anatomopathologiques et des traitements institués ont été colligés rétrospectivement. Tous les patients étaient suivis régulièrement avec un examen clinique, un bilan biologique et un bilan radiologique.

Les patients avec une histologie confirmée de corticosurrénalectomie et présentant une récurrence locale ou à distance après une résection initialement complète (R0 ou R1) étaient inclus. Les patients ayant eu une résection initiale macroscopiquement incomplète (R2) étaient exclus. La classification anatomopathologique utilisée était celle de l'European Network for the Study of Adrenal Tumour (ENSAT) (18). Les récurrences situées dans le lit de la surrénalectomie étaient considérées comme des récurrences locales tandis que celles situées dans d'autres localisations étaient considérées comme des métastases à distance. L'intervalle de temps sans récurrence était calculé entre la chirurgie initiale et la date du diagnostic de récurrence. La survie globale était définie comme le temps entre la date de récurrence et la date de décès ou des dernières nouvelles.

Les courbes de survie étaient calculées selon la méthode de Kaplan-Meier et le test du logrank était utilisé pour comparer les variables continues non paramétriques entre les groupes. Une analyse univariée et multivariée était réalisée pour rechercher des facteurs pronostiques pertinents de survie globale en utilisant un modèle à risques proportionnels de Cox. L'association entre chaque variable et la survie globale était exprimée en intervalle de confiance à 95 % (IC95%) pour les Hazard ratio (HR). Pour tous les tests non paramétriques

et paramétriques, le seuil significatif retenu était de 5%.

III. RESULTATS

Soixante et un patients suivis pour une récurrence de corticosurrénalectomie après chirurgie initiale ont été identifiés dans les 5 centres universitaires français. Deux patients ont été exclus car ils avaient eu une résection initiale macroscopiquement incomplète (R2). Parmi les 59 patients, 46 (78%) avaient une résection initiale R0 et 13 (22%) une résection R1. Concernant les stades ENSAT, 5 patients étaient stade I (8,5%), 23 étaient stade II (39%), 22 étaient stade III (37,3%), 3 étaient stade IV (5,1%) et 6 patients étaient de stade inconnu (10,2%). Les récurrences survenaient après un délai médian de 12 mois [1-134] à partir de la date de la chirurgie initiale. Trente-quatre patients (40,7%) avaient une récurrence locale et 35 (59,3%) avaient des métastases à distance. Dix-sept patients (28,8%) avaient deux sites de récurrence ou plus. Les différents sites de récurrences sont listés dans l'annexe 7. Quarante-six patients (78%) avaient reçu du mitotane après la résection initiale (tous les patients stades III et IV et quelques patients stade II). Après la récurrence, la plupart des patients recevaient du mitotane pendant le suivi (55 patients soit 93,2%). Ceux qui ne recevaient pas de mitotane étaient les patients qui avaient des soins de supports exclusifs. Les chimiothérapies cytotoxiques étaient administrées après échec du mitotane pour contrôler la maladie.

Parmi les 59 patients, 29 (49,2%) ont eu une chirurgie de leur récurrence alors que 30 patients (50,8%) ont eu une prise en charge médicale seule. Les caractéristiques démographiques des deux groupes sont détaillées dans l'annexe 2. Les groupes étaient similaires en termes de sexe, d'âge et de critères anatomopathologiques (taille tumorale, index Ki67 et score de Weiss). Les groupes étaient aussi similaires en terme de stade ENSAT : en effet, 9 patients (31%) étaient stade III ou IV dans le groupe des opérés contre 16 (53%) dans le groupe des non-opérés ($p=0,10$). Les patients opérés de leur récurrence avaient plus souvent une récurrence locale que les patients non-opérés : 24 (82,8%) versus 10 (33,3%), $p < 0,001$. Les

patients non-opérés avaient tous une récurrence à distance et parmi eux 17 avaient deux sites de récurrence ou plus. Dans ce groupe, 10 patients avaient une récurrence locale associée à des localisations hépatiques et/ou pulmonaires. Seulement un des patients opérés avait reçu de la chimiothérapie avant la chirurgie.

Les sites de récurrences, chez les patients pris en charge chirurgicalement, étaient le lit de surrénalectomie (n=24, 82,8%), hépatique (n=3, 10,3%), pulmonaire (n=1, 3,4%) et cérébral (n=1, 3,4%). Parmi les 29 patients, 22 (75,9%) avaient une chirurgie locorégionale : 7 avaient seulement la résection du lit tumoral et 15 avaient en plus une résection d'organes adjacents (8 splénectomies, 7 résections d'un ou des nodules abdominaux, 6 néphrectomies, 3 pancréatectomies distales, 3 colectomies segmentaires et 2 hépatectomies mineures). Des métastases uniques étaient réalisées chez 5 patients (17,2%) : 3 hépatiques (2 hépatectomies droites, une tumorectomie), une pulmonaire et une cérébrale. Deux patients (6,9%) avaient eu une chirurgie sans résection à cause d'une maladie diffuse. Les 4 patients qui, initialement, avaient une résection R1 présentaient lors de la récurrence une récurrence locale.

La mortalité après chirurgie pour récurrence à 30 jours était de 3,4% : un patient est mort suite à un choc hémorragique au premier jour post-opératoire. Un deuxième patient est décédé suite à une nécrose gastrique au 43^{ème} jour postopératoire. La morbidité rapportée restait faible (10,3%) : une fistule pancréatique, un abcès intra-abdominal et une pneumopathie, tous d'évolution favorable.

Parmi les 59 patients, la médiane de survie après récurrence était de 91 mois (IC95%=6-176 mois) chez les 29 patients opérés tandis qu'elle était de 15 mois (IC95%=6-24 mois) chez les 30 patients non-opérés ($p < 0,001$). Les courbes de survie sans récurrence sont exposées dans l'annexe 9. Chez les patients non-opérés, il n'y avait pas de différence significative entre ceux

qui avaient eu une chimiothérapie systémique, une radiothérapie ou du mitotane concernant leur survie après récurrence (respectivement 18 mois (IC95%=0-36 mois), 9 mois (IC95%=3-15 mois) et 18 mois (IC95%=8-28 mois)).

Dans le groupe des opérés, les patients qui avaient eu une récurrence à distance avaient une médiane de survie après récurrence similaire à ceux qui avaient eu une récurrence locale (110 mois contre 91 mois, $p=0,81$). Les patients qui avaient eu une résection du site de surrénalectomie seule avaient une médiane de survie après récurrence similaire à ceux qui avaient eu une résection d'organes adjacents (47 mois contre 89 mois, $p=0,75$). Après avoir écarté les deux décès post-opératoires et les deux laparotomies exploratrices dans le groupe chirurgie pour récurrence, il restait 25 patients. Parmi eux, 5 (17,2%) n'avaient pas de deuxième récurrence et étaient en vie après un suivi médian de 69 mois [7-148]. Vingt patients (69%) avaient une deuxième récurrence après un délai médian de 9 mois [2-65] (12 récurrences à distance et 8 récurrences locales). Parmi ces 20 patients, 8 ont été réopérés (5 chirurgies locales, 2 chirurgies pulmonaires et une chirurgie hépatique). La médiane de survie après récurrence des 12 patients qui n'avaient pas eu de deuxième chirurgie de récurrence était de 29 mois [14-110] contre 141 mois [47-151] pour les 8 patients réopérés ($p=0,002$). Deux patients avaient eu 5 chirurgies de récurrence (locales puis à distance) avec une survie de 141 mois et 151 mois.

Dans le groupe des opérés, les patients avec un stade ENSAT initial II et II ($n=17$) tendaient à avoir une médiane de survie améliorée par rapport aux patients classées stades III et IV ($n=9$) : 141 mois contre 29 mois ($p=0,066$). De plus, dans ce groupe, un Ki67 inférieur à 25 % tendait à être prédictif d'une meilleure survie : 91 mois contre 29 mois ($p=0,055$).

En analyse univariée, les facteurs améliorant significativement la survie après récurrence étaient une maladie locale (HR=0,44; $p=0,028$), un délai avant récurrence supérieur à 12 mois

(HR=0,5; p=0,045) et une chirurgie de récurrence (HR=0,29; p=0,001). Ces données sont détaillées dans l'annexe 10. Les métastases pulmonaires et osseuses étaient associées à une mauvaise survie. Les caractéristiques de la tumeur initiale telles que la taille tumorale, le stade ENSAT et le type d'approche chirurgicale initiale (laparotomie ou coelioscopie) n'avaient pas d'impact sur la survie après récurrence. Cependant un Ki67 inférieur à 25% tendait à améliorer la survie (p=0,051).

En analyse multivariée, la chirurgie de récurrence était indépendamment associée à une survie améliorée chez les patients récidivant (HR=0,12; p=0,037). Le sexe féminin était statistiquement prédictif d'une meilleure survie (HR=0,03; p=0,019). Enfin, l'analyse multivariée suggérait qu'un délai entre la chirurgie initiale et la récurrence inférieur à 12 mois était associé à une survie diminuée (HR=10,5; p=0,059). Ces données sont détaillées dans l'annexe 11.

IV. DISCUSSION

Cette série française, multicentrique (Lille, Lyon, Nancy, Nantes et Tours), s'étendant rétrospectivement sur 24 ans retrace l'histoire clinique de 59 patients atteints de corticosurréalomes récidivants après une première chirurgie macroscopiquement complète. Les caractéristiques générales de la population étudiée étaient conformes à celles décrites dans la littérature. L'âge moyen lors du diagnostic initial était de 51 ans, le sex ratio était de 2,5 femmes pour 1 homme. Deux groupes de patients étaient comparés : le premier incluait des patients opérés de leur récurrence locale ou métastatique unique (n=29), le second incluait des patients non opérés de leur récurrence (n=30). Les 2 groupes étaient comparables en termes d'âge, de sexe, de caractéristiques anatomopathologiques de la tumeur initiale et de stade ENSAT. Cependant, le groupe des non opérés incluait des patients avec une maladie plus sévère car la chirurgie initiale était plus lourde et la récurrence était volontiers métastatique.

Tout d'abord, notre étude montre que la chirurgie pour récurrence de corticosurréalome est une option sûre. En effet, dans le groupe des opérés, la morbi-mortalité reste acceptable. De plus, il n'y avait pas de différence de survie entre les patients opérés d'une récurrence locale et les patients opérés d'une récurrence métastatique. Cela suggère qu'une métastasectomie pour une récurrence unique et résécable de corticosurréalome est possible. Enfin, 27,6 % des patients opérés ont eu 2 chirurgies ou plus avec une survie correcte (141 mois). Cela suggère que des chirurgies répétées pour des corticosurréalomes récidivants sont possibles.

Le principal résultat de l'étude montre que la survie après récurrence d'un corticosurréalome était significativement améliorée dans le groupe des patients opérés. Ce résultat, conforme à celui retrouvé dans les séries allemandes et américaines (30–32), nous incite à rechercher les facteurs prédisposant à cette survie améliorée.

Il est intéressant de noter que les patients avec une tumeur initialement à gauche avaient tendance à être plus réopérés. Cela peut s'expliquer par la meilleure accessibilité à la résection chirurgicale des organes envahis à gauche (rein, rate, pancréas) que des organes envahis à droite (foie, veine cave inférieure). De plus, comme Datrice et al. l'ont décrit dans leur série, il est probable que les tumeurs situées à droite récidivent plus facilement dans le foie sous la forme de métastases, ce qui peut contre-indiquer la résection et donc diminuer la survie (32).

Le délai entre la chirurgie initiale et la récurrence apparaît être un facteur pronostique important de survie. En effet, nous avons trouvé qu'un délai entre la résection initiale et le diagnostic de récurrence supérieur à 12 mois était indépendamment associé à une survie améliorée (Hazard ratio=2 ; p=0,045). Ce résultat est également retrouvé dans la littérature. Dans la série américaine, un délai sans récurrence de plus de 12 mois était associé à une survie médiane de 79 mois alors qu'une récurrence avant 12 mois était associée à une survie médiane de 20 mois (32). La série allemande retrouvait également ce seuil de 12 mois sans récurrence comme facteur prédictif de survie améliorée (Hazard Ratio=3,1) (30). Chez Dy et al., un délai de 6 mois sans récurrence et une chirurgie de récurrence R0 étaient associés à une meilleure survie (31).

Le rôle de l'index de différenciation Ki67 semble être important dans la décision de réopérer. En effet, malgré une différence non statistiquement significative dans notre étude, un Ki67 supérieur à 25% semblait être corrélé à une survie moindre. Beuschlein et al. ont montré que l'index Ki67 était le plus important facteur pronostique prédictif de récurrence dans le suivi des patients atteints de corticosurrénales opérées (17). Cependant, si la récurrence paraît résecable après un bilan d'imagerie complet, un Ki67 élevé ne permet pas à lui seul de

contre-indiquer la résection.

Dans notre étude, le sexe féminin était un facteur pronostique de meilleure survie mais l'âge des patients, la taille tumorale, le score de Weiss et le stade ENSAT n'avaient pas d'impact sur la survie des patients atteints de corticosurrénales en récurrence. Cependant, dans le groupe des patients opérés, les patients stade I et II avaient tendance à avoir une meilleure survie que les patients stade III et IV. Le petit nombre de patients inclus dans l'étude peut expliquer pourquoi le stade ENSAT n'est pas corrélé à la survie. De plus le nombre de patients stade III peut être sous-estimé car le curage ganglionnaire n'était pas systématiquement réalisé ou rapporté dans l'analyse anatomopathologique. L'étude de Reibetanz et al. avait pourtant démontrée la valeur pronostique du curage ganglionnaire (au moins 5 adénopathies péricorticosurrénales) associé à la résection du corticosurrénales (23). Récemment, Libé et al. ont confirmé, dans une version modifiée de la classification basée sur le nombre de sites métastatiques, que le stade ENSAT était un facteur pronostique de survie dans les corticosurrénales (35).

La technique chirurgicale utilisée lors de la chirurgie initiale (laparotomie ou laparoscopie) n'avait pas d'impact sur la survie dans notre étude. Une méta-analyse italienne récente recommandait une laparotomie ouverte dans le traitement chirurgical des corticosurrénales (36).

Le biais principal de notre étude est son architecture rétrospective non-randomisée. De plus, elle est conduite sur une longue période alors que le diagnostic, l'imagerie et les différents traitements du corticosurrénales ont considérablement changés ces dernières années. Enfin, elle inclut un petit nombre de patients malgré un recueil multicentrique. Cependant, la rareté de la maladie complique la faisabilité de larges études prospectives.

L'étude des récurrences du corticosurrénaome ne doit pas mettre au second plan l'importance de la prise en charge initiale et notamment la qualité de la chirurgie première. En effet, même si dans notre étude une première résection R1 n'était pas corrélée à une survie médiocre, nous savons qu'une chirurgie initiale microscopiquement et macroscopiquement incomplète, donc R1 ou R2, est associée à un fort risque de récurrence et une survie pauvre (37,38). Une étude américaine récente a confirmé qu'une marge de résection positive était associée à une mauvaise survie à long terme: les patients réséqués R0 avait une médiane de survie de 96 mois contre 25 mois chez les patients réséqués R1(22). La prise en charge chirurgicale devrait être réalisée dans un centre expert par un chirurgien expérimenté à une résection tumorale en bloc, probablement associée à un curage ganglionnaire (23,39).

V. CONCLUSION

A défaut de traitement médicamenteux efficace, la chirurgie a une grande place dans le traitement des récurrences de corticosurrénales. Elle est une option sûre pour améliorer la survie à long terme. Cependant, cette stratégie doit être réservée aux patients qui ont une récurrence résécable et qui récidivent après un intervalle sans progression de plus de 12 mois, avec un index Ki67 peu élevé.

V. BIBLIOGRAPHIE

1. Golden SH, Robinson KA, Saldanha I, Anton B, Ladenson PW. Prevalence and Incidence of Endocrine and Metabolic Disorders in the United States: A Comprehensive Review. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94:1853–78.
2. Kerkhofs TMA, Verhoeven RHA, Van der Zwan JM, Dieleman J, Kerstens MN, Links TP, et al. Adrenocortical carcinoma: A population-based study on incidence and survival in the Netherlands since 1993. *Eur J Cancer.* 2013;49:2579–86.
3. Mihai R. Diagnosis, treatment and outcome of adrenocortical cancer. *Br J Surg.* 2015;102:291–306.
4. Gaujoux S, Pinson S, Gimenez-Roqueplo A-P, Amar L, Ragazzon B, Launay P, et al. Inactivation of the APC Gene Is Constant in Adrenocortical Tumors from Patients with Familial Adenomatous Polyposis but Not Frequent in Sporadic Adrenocortical Cancers. *Clin Cancer Res.* 2010;16:5133–41.
5. Hisada M, Garber JE, Fung CY, Fraumeni JF, Li FP. Multiple primary cancers in families with Li-Fraumeni syndrome. *J Natl Cancer Inst.* 1998;90:606–11.
6. Raymond VM, Everett JN, Furtado LV, Gustafson SL, Jungbluth CR, Gruber SB, et al. Adrenocortical Carcinoma Is a Lynch Syndrome-Associated Cancer. *J Clin Oncol.* 2013;31:3012–8.
7. Libè R, Fratticci A, Bertherat J. Adrenocortical cancer: pathophysiology and clinical management. *Endocr Relat Cancer.* 2007;14:13–28.
8. Low G, Sahi K. Clinical and imaging overview of functional adrenal neoplasms. *Int J Urol Off J Jpn Urol Assoc.* 2012;19:697–708.
9. Fassnacht M, Arlt W, Bancos I, Dralle H, Newell-Price J, Sahdev A, et al. Management of adrenal incidentalomas: European Society of Endocrinology Clinical Practice Guideline in collaboration with the European Network for the Study of Adrenal Tumors. *Eur J Endocrinol.* 2016;175:G1–34.
10. Zhang HM, Perrier ND, Grubbs EG, Sircar K, Ye ZX, Lee JE, et al. CT features and quantification of the characteristics of adrenocortical carcinomas on unenhanced and contrast-enhanced studies. *Clin Radiol.* 2012;67:38–46.
11. Ilias I, Sahdev A, Reznick RH, Grossman AB, Pacak K. The optimal imaging of adrenal tumours: a comparison of different methods. *Endocr Relat Cancer.* 2007;14:587–99.
12. Tessonnier L, Ansquer C, Bournaud C, Sebag F, Mirallié E, Lifante JC, et al. 18F-FDG Uptake at Initial Staging of the Adrenocortical Cancers: A Diagnostic Tool but Not of Prognostic Value. *World J Surg.* 2013;37:107–12.
13. Groussin L, Bonardel G, Silvéra S, Tissier F, Coste J, Abiven G, et al. 18F-Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography for the Diagnosis of Adrenocortical Tumors: A Prospective Study in 77 Operated Patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94:1713–22.

14. Ardito A, Massaglia C, Pelosi E, Zaggia B, Basile V, Brambilla R, et al. 18F-FDG PET/CT in the post-operative monitoring of patients with adrenocortical carcinoma. *Eur J Endocrinol*. 2015;173:749–56.
15. Weiss LM, Medeiros LJ, Vickery AL. Pathologic features of prognostic significance in adrenocortical carcinoma. *Am J Surg Pathol*. 1989;13:202–6.
16. Aubert S, Wacrenier A, Leroy X, Devos P, Carnaille B, Proye C, et al. Weiss system revisited: a clinicopathologic and immunohistochemical study of 49 adrenocortical tumors. *Am J Surg Pathol*. 2002;26:1612–9.
17. Beuschlein F, Weigel J, Saeger W, Kroiss M, Wild V, Daffara F, et al. Major Prognostic Role of Ki67 in Localized Adrenocortical Carcinoma After Complete Resection. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100:841–9.
18. Fassnacht M, Johanssen S, Quinkler M, Bucszy 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. Schteingart DE, Doherty GM, Gauger PG, Giordano TJ, Hammer GD, Korobkin M, et al. Management of patients with adrenal cancer: recommendations of an international consensus conference. *Endocr Relat Cancer*. 2005;12:667–80.
20. Lombardi CP, Raffaelli M, Boniardi M, De Toma G, Marzano LA, Miccoli P, et al. Adrenocortical carcinoma: effect of hospital volume on patient outcome. *Langenbecks Arch Surg Dtsch Ges Für Chir*. 2012;397:201–7.
21. Gratian L, Pura J, Dinan M, Reed S, Scheri R, Roman S, et al. Treatment Patterns and Outcomes for Patients with Adrenocortical Carcinoma Associated with Hospital Case Volume in the United States. *Ann Surg Oncol*. 2014;21:3509–14.
22. Margonis GA, Kim Y, Prescott JD, Tran TB, Postlewait LM, Maithel SK, et al. Adrenocortical Carcinoma: Impact of Surgical Margin Status on Long-Term Outcomes. *Ann Surg Oncol*. 2016;18:134–41.
23. 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.
24. Postlewait LM, Ethun CG, Tran TB, Prescott JD, Pawlik TM, Wang TS, et al. Outcomes of Adjuvant Mitotane after Resection of Adrenocortical Carcinoma: A 13-Institution Study by the US Adrenocortical Carcinoma Group. *J Am Coll Surg*. 2016;222:480–90.
25. 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.
26. Costa R, Carneiro BA, Tavora F, Pai SG, Kaplan JB, Chae YK, et al. The challenge of developmental therapeutics for adrenocortical carcinoma. *Oncotarget* [Internet]. 2015 Jul 18 [cited 2016 Aug 15]; Available from: <http://www.oncotarget.com/abstract/8774>

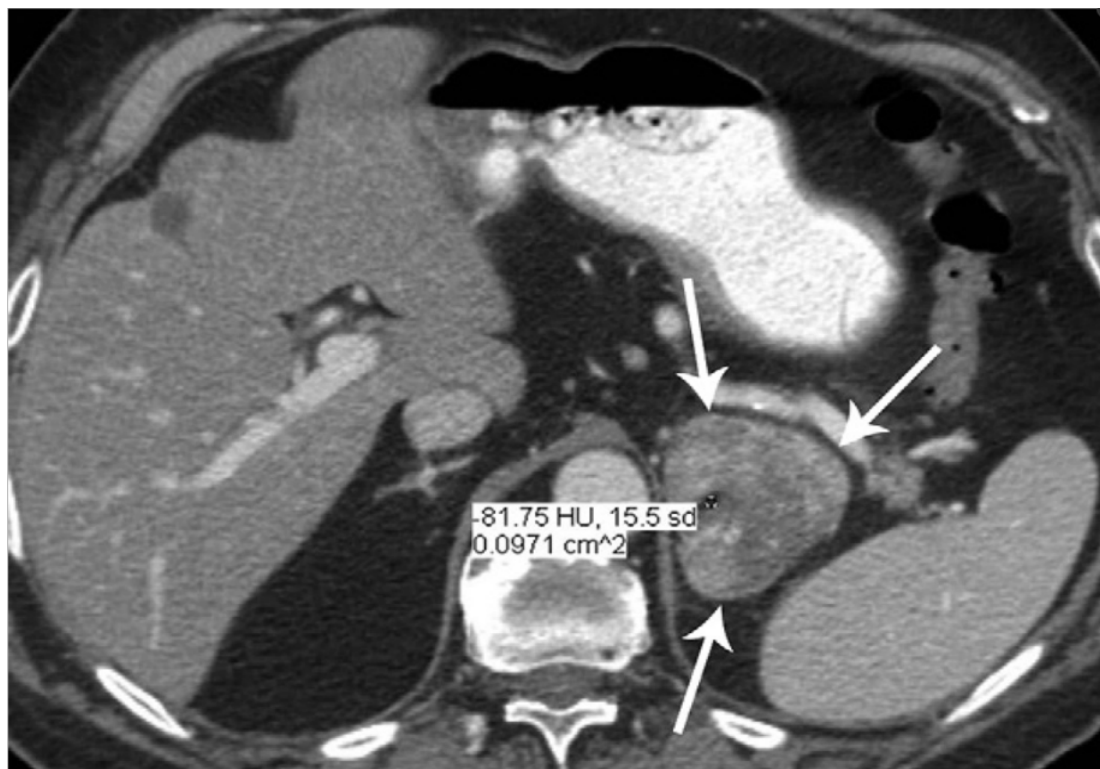
27. Kendrick ML, Lloyd R, Erickson L, Farley DR, Grant CS, Thompson GB, et al. Adrenocortical carcinoma: surgical progress or status quo? *Arch Surg Chic Ill* 1960. 2001;136:543–9.
28. Freire DS, Siqueira SAC, Zerbini MCN, Wajchenberg BL, Corrêa-Giannella ML, Lucon AM, et al. Development and internal validation of an adrenal cortical carcinoma prognostic score for predicting the risk of metastasis and local recurrence. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2013;79:468–75.
29. Assié G, Antoni G, Tissier F, Caillou B, Abiven G, Gicquel C, et al. Prognostic parameters of metastatic adrenocortical carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92:148–54.
30. 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.
31. Dy BM, Wise KB, Richards ML, Young WF, Grant CS, Bible KC, et al. Operative intervention for recurrent adrenocortical cancer. *Surgery*. 2013;154:1292–9.
32. Datrice NM, Langan RC, Ripley RT, Kemp CD, Steinberg SM, Wood BJ, et al. Operative management for recurrent and metastatic adrenocortical carcinoma. *J Surg Oncol*. 2012;105:709–13.
33. Bellantone R, Ferrante A, Boscherini M, Lombardi CP, Crucitti P, Crucitti F, et al. Role of reoperation in recurrence of adrenal cortical carcinoma: results from 188 cases collected in the Italian National Registry for Adrenal Cortical Carcinoma. *Surgery*. 1997;122:1212–8.
34. Habra MA, Ejaz S, Feng L, Das P, Deniz F, Grubbs EG, et al. A Retrospective Cohort Analysis of the Efficacy of Adjuvant Radiotherapy after Primary Surgical Resection in Patients with Adrenocortical Carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98:192–7.
35. Libé R, Borget I, Ronchi CL, Zaggia B, Kroiss M, Kerkhofs T, et al. Prognostic factors in stage III–IV adrenocortical carcinomas (ACC): an European Network for the Study of Adrenal Tumor (ENSAT) study. *Ann Oncol*. 2015;26:2119–25.
36. Autorino R, Bove P, De Sio M, Miano R, Micali S, Cindolo L, et al. Open Versus Laparoscopic Adrenalectomy for Adrenocortical Carcinoma: A Meta-analysis of Surgical and Oncological Outcomes. *Ann Surg Oncol*. 2016;23:1195–202.
37. Søreide JA, Brabrand K, Thoresen SO. Adrenal cortical carcinoma in Norway, 1970–1984. *World J Surg*. 1992;16:663–7; discussion 668.
38. Bilimoria KY, Shen WT, Elaraj D, Bentrem DJ, Winchester DJ, Kebebew E, et al. Adrenocortical carcinoma in the United States: treatment utilization and prognostic factors. *Cancer*. 2008;113:3130–6.
39. 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.

VII. ANNEXES

Annexe 1 : Bilan biologique minimal avant une chirurgie de corticosurréalome

Fonction glucocorticoïde	Cortisol libre urinaire sur 24 heures ACTH plasmatique Cortisolémie à 8 heure Test de freinage à la dexaméthasone
Fonction androgène	S-DHEA 17-OH progestérone Delta-4 androsténone Testostérone 17 β -oestradiol Recueil urinaire des 24 heures
Fonction minéralocorticoïde	Kaliémie Aldostérone et rénine plasmatique (si hypertension ou hypokaliémie) après minimum 15 minutes assis
Fonction médullaire	Cathécholamines et métanéphrines sur recueil urinaire des 24 heures Chromogranine A

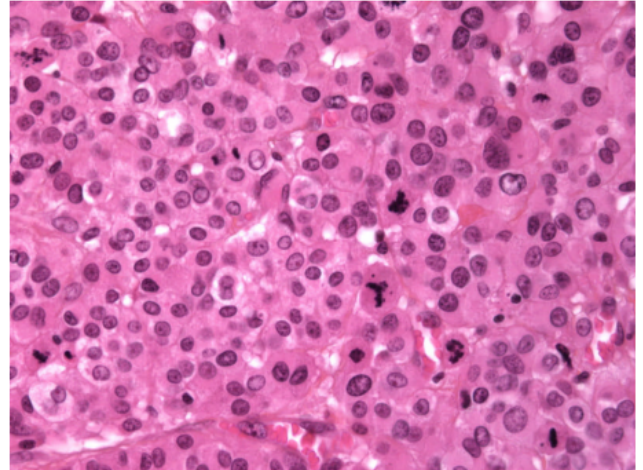
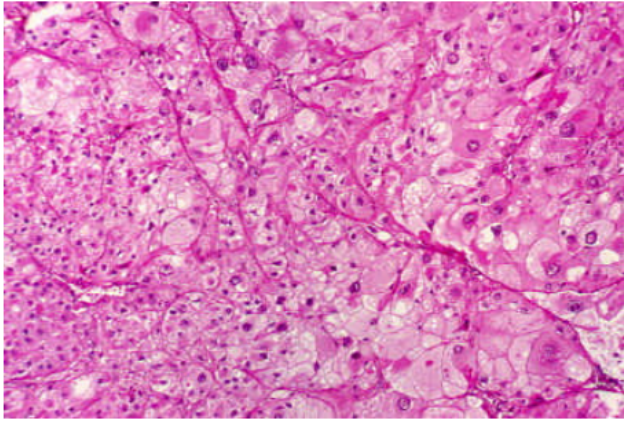
Annexe 2 : Tomodensitométrie abdominale avec injection de produit de contraste en coupe axiale : masse surrénalienne gauche suspecte de malignité



**Annexe 3 : Photographies lors de l'analyse anatomopathologique
macroscopique d'un corticosurréalome**



**Annexe 4 : Analyse anatomopathologie microscopique d'un
corticosurréalome**



Annexe 5 : Score de Weiss

Critère histologique	Degré	Points
Nombre de mitoses	> 5/50 HPF	1
Mitose anormale	Oui	1
Atypie nucléaire	Oui	1
Cellules claires	< 25%	1
Architecture	Diffuse > 33%	1
Nécrose	Présent	1
Invasion veineuse	Présent	1
Invasion sinusoïdale	Présent	1
Invasion capsulaire	Présent	1

Annexe 6 : Classification ENSAT

Stade ENSAT	TNM	Définition
I	T1 N0 M0	T1 : tumeur \leq 5 cm
II	T2 N0 M0	T2 : tumeur $>$ 5 cm
III	T1 ou T2 N1 M0 T3 ou T4 N0/1 M0	T3 : tumeur avec envahissement local sans atteinte des organes adjacents T4 : tumeur envahissant des organes adjacents
IV	M1	Présence de métastases

Annexe 7 : Localisations des récidives de corticosurréalome

Table I

<i>Site</i>	<i>n (%)</i>
Unique recurrences	42 (71.2)
Adrenalectomy site	24 (40.7)
Liver	8 (13.6)
Lung	8 (13.6)
Brain	1 (1.7)
Bones	1 (1.7)
Multiple recurrences	17 (28.8)
Adrenalectomy site + metastases	10 (16.9)
Adrenalectomy site + liver	1 (1.7)
Adrenalectomy site + lung	3 (5.1)
Adrenalectomy site + liver + lung	2 (3.4)
Adrenalectomy site + liver + bones	1 (1.7)
Adrenalectomy site + liver + lung + bones	3 (5.1)
Multiple metastases	7 (11.9)
Liver + lung	5 (8.5)
Liver + lung + bones	2 (3.4)

Annexe 8 : Données démographiques et caractéristiques tumorales

Table II

	<i>Surgery, 29 patients</i>	<i>Nonsurgery, 30 patients</i>	<i>p</i>
Age (y) at first surgery (median, range)	53 (19-81)	54 (31-74)	0.103
Sex			0.176
Men	6 (21%)	11 (37%)	
Women	23 (79%)	19 (63%)	
Clinical presentation			
Hormone secretion	10 (34%)	13 (43%)	0.486
Tumor symptoms	11 (38%)	12 (40%)	0.871
No symptom	8 (28%)	7 (23%)	0.708
Tumor Side			0.083
Right	9 (31%)	16 (53%)	
Left	20 (69%)	14 (47%)	
First surgery			
Laparotomy	19 (66%)	28 (93%)	0.008
Laparoscopy	10 (35%)	2 (7%)	
Extended surgery*	7 (24%)	22 (73%)	0.0002
Tumor characteristics (median, range)			
Size (mm)	90 (40-190)	110 (55-200)	0.139
Weiss score	6 (3-8)	7 (4-9)	0.23
Ki67%	20 (7-70)	20 (5-50)	0.86
ENSAT [†] -Stage of original tumor			
I	5 (17%)	0	0.017
II	12 (41%)	11 (37%)	0.691
III	9 (31%)	13 (43%)	0.318
IV	0	3 (10%)	0.08
Site of recurrence			
Adrenalectomy site only	24 (83%)	0	<0.00001
Liver	3 (10%)	18 (60%)	0.00004
Lung	1 (3%)	21 (70%)	<0.00001
Bone	0	6 (20%)	0.008
Brain	1 (3%)	0	0.322
Disease free interval > 12 months	18 (62%)	11 (37%)	0.051

* Resection of adjacent invaded organs

[†] European Network for the Study of Adrenal Tumors

Annexe 9 : Courbes de survie : Traitement chirurgical contre traitement médical

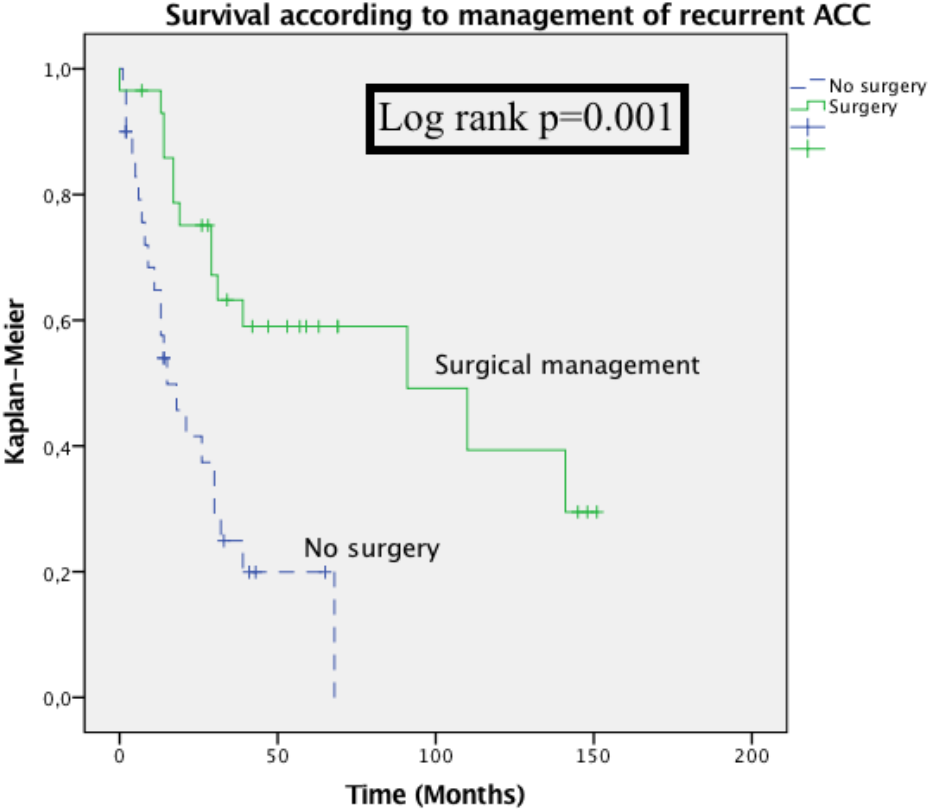


Figure 1

Annexe 10 : Analyse univariée

Table III

	<i>Hazard ratio</i>	<i>CI95%</i>	<i>p</i>
Age, y	0.99	0.97-1.02	0.537
Sex			
Female	1		
Male	1.22	0.60-2.49	0.577
Tumor size, cm			
< 10	1		
≥ 10	1.85	0.92-3.71	0.085
ENSAT*-Stage			
I	1		
II	4.92	0.65-37.50	0.124
III	5.55	0.73-41.99	0.097
IV	15	1.52-148.42	0.021
R0 statut	2.25	0.93-5.44	0.072
Weiss score			
≤ 6	1		
> 6	0.88	0.44-1.78	0.729
Ki67%			
< 25	1		
≥ 25	3.37	0.99-11.39	0.051
Site of recurrence > 1	3.45	1.64-7.28	0.001
Local recurrence only	0.44	0.21-0.91	0.028
Disease free interval			
> 12months	1		
≤ 12months	2	1.02-3.95	0.045
Site of recurrence			
Adrenalectomy site	0.82	0.42-1.63	0.578
Liver	1.67	0.83-3.36	0.152
Lung	2.82	1.4-5.7	0.004
Bone	5.67	2.22-14.52	0.0003
Brain	1.18	0.16-8.68	0.872
Surgery for recurrence	0.29	0.14-0.60	0.001

* *European Network for the Study of Adrenal Tumors*

Annexe 11 : Analyse multivariée

Table IV

	<i>Hazard ratio</i>	<i>CI 95%</i>	<i>p</i>
Age			
< 50	1		
≥ 50	0.29	0.05-1.89	0.197
Sex			
Female	1		
Male	33.78	1.77-645.65	0.019
Tumor size, cm			
< 10	1		
≥ 10	1.52	0.18-12.76	0.699
ENSAT*-Stage			
Stage I & II	1		
Stage III & IV	4.39	0.31-62.35	0.275
Ki67%			
< 25	1		
≥ 25	2.2	0.28-17.05	0.45
Site of recurrence >1	16.61	0.47-582.28	0.122
Disease free interval			
> 12months	1		
≤ 12months	10.53	0.91-121.29	0.059
Surgery for recurrence	0.12	0.02-0.88	0.037

* *European Network for the Study of Adrenal Tumors*

VIII. ARTICLE ORIGINAL : accepté pour publication dans *Surgery*

SURGERY IN RECURRENT ADRENOCORTICAL CARCINOMA: A MULTICENTER RETROSPECTIVE STUDY

Guéno­lé Simon¹, François Pattou, MD, PhD², Eric Mirallié, MD¹, Jean Christophe Lifante, MD, PhD³, Claire Nominé, MD⁴, Vincent Arnault, MD⁵, Loïc de Calan, MD⁵, Cécile Caillard, MD¹, Bruno Carnaille, MD², Laurent Brunaud, MD, PhD⁴, Nathalie Laplace, MD³, Robert Caiazzo, MD, PhD², Claire Blanchard, MD¹

¹Clinique de Chirurgie Digestive et Endocrinienne (CCDE), Institut des Maladies de l'Appareil Digestif (IMAD), Centre Hospitalier Universitaire (CHU) Nantes-Hôtel Dieu, Place Alexis Ricordeau, 44093 Nantes, France.

²Chirurgie Générale et Endocrinienne, CHU Lille, France

³Service de Chirurgie Endocrinienne et Générale, CHU Lyon, France

⁴Service de Chirurgie Digestive, Hépatobiliaire, Pancréatique, Endocrinienne et Cancérologique, CHU Nancy, France

⁵Service de Chirurgie Digestive Endocrinienne et Bariatrique, et Transplantation hépatique, CHU Tours, France

ABSTRACT

Introduction: Adrenocortical carcinoma (ACC) is a rare tumor with high rate of recurrence. We studied impact of surgery on the survival in recurrent ACC patients.

Methods: A retrospective review of recurrent ACC patients, managed in five French University Hospitals between 1980 and 2014, was performed. We compared surgery and medical management for ACC recurrence.

Results: Fifty-nine patients were included, 46 had an initial R0 resection. Twenty-nine patients underwent surgery for recurrence and 30 had non-operative treatments. Operated patients had a greater median overall survival after recurrence than non-operated patients (91 months versus 15 months, $p < 0.001$). Patients operated on for local or distant recurrence had similar overall survival (110 months versus 91 months, $p = 0.81$). In non-operated patients, types of medical managements did not impact survival. Surgery for recurrence ($p = 0.037$) and a disease-free interval between initial surgery and recurrence > 12 months ($p = 0.059$) were both prognostic factors for improved survival, whereas age ($p = 0.2$), stage ($p = 0.28$) and tumor size ($p = 0.7$) were not. A Ki67 < 25 % tended to be associated with better overall survival ($p = 0.051$).

Conclusion: Both surgery for recurrence and disease free interval between initial surgery and recurrence > 12 months are associated with a better overall survival.

INTRODUCTION

Adrenocortical carcinoma (ACC) is a rare tumor with a poor prognosis. Estimated annual incidence is 1-2 per million inhabitants.^{1,2} Women are more often affected; a recent analysis of literature showed a median female to male ratio of 1.6 (range 0.9-2.6).³ Most tumors are diagnosed at an advanced stage with invaded adjacent organs or metastatic disease. Patient may either be asymptomatic or have symptoms due to hormone excess or mass effect. Complete resection is the only curative treatment for ACC.⁴ Patients with ENSAT-stage I-II (intra adrenal tumors) with a complete resection have a 40% 5-year survival rate.⁵ Despite complete initial resection, recurrences occur in up to 74% of patients.⁶ There are two types of recurrences: local recurrences and distant metastases. Local recurrences are more frequent and often symptomatic because of mass symptoms and/or hormonal secretion. Metastatic ACC patients have an overall 5-year survival rate of less than 20%.⁷ Recurrences are a turning point in ACC because they are often disseminated and the treatment is mainly medical. However, some selected patients may benefit from surgery.⁸

For unresectable tumors, therapeutic options are limited. Mitotane is the first drug used for non-operable patients and often used as adjuvant therapy in selected patients with controverting outcomes.^{3,9} Different systemic chemotherapies have been tried but effects are often temporary. In a randomized study, patients treated with a combination of etoposide, doxorubicin and cisplatin had an overall survival of 14.8 months.¹⁰ Some studies showed a benefit of postoperative external radiotherapy on the adrenalectomy site in advanced tumors, however a retrospective cohort showed discordant results.¹¹

Patients with ACC do not benefit from the global improvement in oncological treatments, compared to other tumors.¹² Currently, the management of ACC recurrence is not

standardized and remains limited to few chemotherapy options with poor efficiency. If possible, complete resection of the recurrence seems to be the only option to increase survival.^{13,14} Currently, only few studies showed a benefit on survival in operated recurrent ACC patients, with a median survival after recurrence of more than 60 months.^{13,14}

The first objective of this study was to define the role of surgery in the management of local or distant ACC recurrences. The second one was to find predictive factors for survival improvement. Therefore, we evaluated outcomes of patients with recurrent ACC after radical initial resection in five French University Hospitals.

METHODS

A retrospective study of patients, with recurrence after initial resection for an ACC between 1980 and 2014, was performed in five French University Hospitals: Lille, Lyon, Nancy, Nantes and Tours. Data on initial diagnosis, surgical intervention, histopathological findings and treatment procedures were collected retrospectively. All patients were followed in regular interval with clinical, biological and radiological examinations according to recommendations.

Patients with histologically confirmed ACC, who had a local or distant recurrent disease after initial complete radical surgery (R0 or R1), were eligible for evaluation. Patients with a R2 resection at initial surgery were excluded. Stage classification was based on the European Network for the Study of Adrenal Tumors (ENSAT) classification.¹⁵ Tumors located in the adrenal bed were considered as local recurrences, whereas other locations were considered as distant metastases. Nonsurgical treatments were mitotane, cytotoxic chemotherapy (combination of etoposide and platinum in first-line), radiotherapy and others (cryoablation and radiofrequency ablation).

Disease-free interval (DFI) was calculated as the time between the initial resection and the date of the diagnosis of recurrent disease. Overall survival (OS) was defined as the time between the date of the recurrence and the death or last follow-up.

Survival curves were made using Kaplan-Meier method and the log rank test was used to compare continuous nonparametric variables between subgroups. Univariate and multivariate analyses were conducted to find relevant prognostic variables using a Cox proportional hazards model. The association between each variable and the OS was expressed as 95% confidence interval (CI) for the hazards ratio (HR). Statistical significance was taken

as $p \leq 0.05$. Statistical calculations were performed with SPSS® statistics software (version 23.0, Armonk, NY: IBM Corp).

RESULTS

Sixty-one patients, followed for recurrence after initial ACC surgical treatment, were identified in five French University Hospitals. Two patients were excluded because of an initial R2 resection. Of the 59 patients, 46 (78%) had a R0 resection and 13 (22%) had a R1 resection. Repartition of the ENSAT-stage was as follow: 5 (8.5%) patients were stage I, 23 (39.0%) were stage II, 22 (37.3%) were stage III, 3 (5.1%) were stage IV and 6 (10.2%) had unknown stage. Recurrences occurred after a median delay of 12 months [1-134] from the date of the initial surgery. Twenty-four (40.7%) patients had local recurrences and 35 (59.3%) had distant metastases. The different sites of recurrence are listed in table I. Seventeen patients (28.8%) had 2 or more sites of recurrence. Forty-six (78.0%) patients received mitotane after initial resection (some stage II and most of the stage III and IV). After recurrence, almost all patients had mitotane during follow-up (55 patients, 93.2%). Cytotoxic chemotherapies were administered after the failure of mitotane to control the disease.

Among the 59 patients, 29 (49.2%) had a surgery for recurrence whereas 30 (50.8%) had medical management only. Demographic data of both groups are listed on table II. Groups were similar for sex, age, tumor side and histopathological characteristics (size, Ki67% and Weiss score). Groups were also similar in term of initial ENSAT-stage: 9 (31%) patients were stage III or IV in operated group versus 16 (53.3%) patients in non-operated group, $p=0.10$. Patients operated on for recurrence had more often a local recurrence than non-operated patients: 24 (82.8%) versus 10 (33.3%), $p<0.001$. Non-operated patients all had distant recurrences and among them 17 had 2 or more sites of recurrence. In this group, 10 had a local recurrence (adrenalectomy bed) associated with liver and/or lung localization. Only one of the operated patients received cytotoxic chemotherapy prior to resection of recurrence.

The sites of recurrence, in patients who underwent surgical management, were adrenal bed (n=24, 82.8%), liver (n=3, 10.3%), lung (n=1, 3.4%) and brain (n=1, 3.4%). Among the 29 operated patients, 22 had a loco-regional surgery (75.9%): 7 only had resection of the tumor bed and 15 had adjacent organ resections (8 splenectomies, 7 abdominal nodule resections, 6 nephrectomies, 3 distal pancreatectomies, 3 segmental colectomies and 2 minor hepatectomies). Unique metastasectomies were performed in 5 patients (17.2%): 3 in the liver (2 right hepatectomies and 1 tumorectomy), 1 in the lungs and 1 in the brain. Two patients had only explorative surgeries because of a diffuse disease (6.9%). The 4 patients who had a R1 resection (13.8%) had local recurrences.

Thirty-day mortality was 3.4%: one patient died because of hemorrhagic shock at day 1 and a second one died because of a gastric necrosis at day 43. Global morbidity after surgery was 6.9%: 1 patient had a pancreatic fistula with a spontaneous healing and one last had an intra-abdominal abscess.

Among the 59 patients, median OS was 91 months (95%CI=6-176 months) in the 29 operated patients versus 15 months (95%CI=6-24 months) in the 30 non-operated ones ($p<0.001$) (Figure 1). In non-operated patients, there was no significant difference between those who had systemic chemotherapy, radiotherapy or mitotane therapy regarding their OS (respectively 18 months (95%CI=0-36 months), 9 months (95%CI=3-15 months) and 18 months (95%CI=8-28 months)).

In the operated group, patients who had distant metastases had similar median OS than patients who had local recurrences (110 months versus 91 months, $p=0.81$). Patients who had resection of the adrenal bed only had similar median OS than patients who had adjacent organ

resections (47 months versus 89 months, $p=0.75$). After excluding 2 deaths and 2 explorative laparotomies, 25 patients remained. Among them, 5 (17.2%) had no second recurrence and were alive after a median follow-up of 69 months [7-148]. Twenty patients (69.0%) had a second recurrence after a median delay of 9 months [2-65] (12 distant and 8 local recurrences). Among those 20 patients, only 8 (27.6%) were re-operated (5 local surgeries, 2 lung resections and 1 liver resection). Median OS of the 12 who did not have a second surgery for recurrence was 29 months [14-110] versus 141 months [47-151] for the 8 re-operated patients, $p=0.002$. Two patients had 5 surgeries for recurrences (local surgeries then distal resections) with an OS of 141 and 151 months respectively.

In the operated group, patients with initial ENSAT-stages I-II ($n=17$) tended to have a longer median OS than those with stages III-IV ($n=9$): 141 months versus 29 months, $p=0.066$. Furthermore, in this group, a Ki67 $<25\%$ tended to be predictive of a better OS: 91 months versus 29 months, $p=0.055$.

In univariate analysis, factors which significantly increased the OS after recurrence were a local disease ($HR=0.44$, $p=0.028$), a DFI greater than 12 months between the initial surgery and the diagnosis of recurrence ($HR=0.5$, $p=0.045$) and a surgery for recurrence ($HR=0.29$, $p=0.001$) (Table III). Lung and bone metastases were both associated with decreased OS. Factors related to the original tumor size, grade, ENSAT-stage and first surgical approach (laparoscopy or open laparotomy) were not predictive for OS, but a Ki67 index $<25\%$ tended to increase the OS ($p=0.051$).

In multivariate analysis, surgery for recurrence was independently associated with an improved OS among recurrent patients ($HR=0.12$, $p=0.037$) (Table IV). Patient sex was a statistically significant predictor of survival since women had an improved OS ($HR=0.03$,

p=0.019). Multivariate analysis suggested that a DFI lesser than 12 months is associated with decreased OS (HR=10.5; p=0.059).

DISCUSSION

This multicenter study showed that surgery, when possible, is a justified option for treatment of recurrences after initial resection of ACC. We compared two groups of patients with recurrent disease: the first one included patients operated on for their local or unique distant recurrence and the second one included patients managed without surgery. In our study, the overall survival after recurrence was significantly improved in the operated group. The two groups did not differ in terms of age, sex, initial tumor characteristics and ENSAT-stage. However, the group of the non-operated ones included patients with a more severe disease because they had a more important procedure at their initial surgery (laparotomies for extended surgeries) and they recurred with distant metastases. It is interesting to notice that more patients with originally a left sided tumor underwent reoperation. This can be explained by the fact that resection of invaded left organs (kidney, spleen, pancreas) is easier than resection of right organs (liver, inferior vena cava).

The surgery for ACC recurrence is a safe option because, in the operated group, mortality and morbidity remained acceptable. In our study, we distinguished local surgery and surgery for metastatic disease. There was no statistically significant difference between these two groups in term of OS. This indicates that metastasectomy for distant recurrence of ACC appears to be a solution for unique and completely resectable metastasis. Furthermore, 27.6% of operated patients had two or more surgeries with good OS (141 months). This suggests that repeated surgeries for recurrent ACC are possible.

In patient with a recurrent ACC, it is first necessary to evaluate the resectability of the tumor. In our study, each expert center evaluated the resectability of the recurrences. The DFI between the initial resection and the first recurrence appeared to be an important prognostic

factor of OS. Indeed, we found that a DFI of more than 12 months was independently associated with an improved survival. These results are consistent with several studies.^{13,14-16} Erdogan et al., in the German ACC registry (154 recurrent patients), estimated that, in multivariate analysis, a DFI of more than 12 months and a R0 recurrence resection were correlated with a survival of more than 60 months.¹³ In our study, among the patients who did undergo surgery for recurrence, 18 had a DFI of more than 12 months with an OS of 110 months (95%CI=26-194 months) whereas 11 had a DFI < 12 months with an OS of 29 months (95%CI=17-41 months). The difference was not statistically significant (p=0.61).

The role of the Ki67 index also appeared to be important in the decision to re-operate. Indeed, despite a non-statistically significant difference in our study, a Ki67 exceeding 25% seemed to be correlated with a decreased survival. Ki67 had already demonstrated its importance as a predictive factor of recurrence in completely resected patients. A recent study showed that patients with a Ki67 <10% had an OS after initial resection of 181 months versus 42 months for Ki67 \geq 20%.¹⁷ In our opinion, a Ki67 >25% should not definitely contraindicate reoperation. But, in these patients, a complete (CT scan, PET-FDG) check-up should be thoroughly performed to make sure that all the disease can be resected.

In this present study, age, tumor size, Weiss score and ENSAT-stage had no relevant impact on the prognosis of ACC recurrences. A small number of patients in our study may explain why ENSAT-stage was not correlated to the OS. In addition, patients with stage III may be under staged because lymph nodes were not systematically resected and thoroughly reported in histological examination. Albeit the study of Reibetanz et al. showed the prognostic value of lymphadenectomy.¹⁸ However, in the operated group we found a trend to a better OS in stage I-II patients than stage III-IV patients. Libé et al. found, in a recent study from the ENSAT network, that a modified ENSAT classification for advanced ACC (stage III and IV), based on the number of recurrent sites, was a relevant survival prognostic factor for

ACC.¹⁹ In our study, the type of the first surgical approach (open laparotomy versus laparoscopy) was not correlated with OS but a recent meta-analysis recommended open laparotomy as the standard surgical management of ACC.²⁰

The major limitation of the present study is its retrospective non-randomized design covering a long period with a small number of patients. Diagnosis, radiologic evaluation and treatment management regarding ACC have changed considerably over the period of the study. However, the rarity of the disease complicates the feasibility of larger prospective investigations.

The discussion about surgery for recurrent ACC must not hide the importance of the quality of the initial surgery. Indeed, despite that in our study the initial R1 status was not correlated with a decrease survival, we know that a tumor rupture or dissemination and a R1 or R2 resection are associated with high recurrence rates and poor OS.^{21,22} A recent study confirmed that a positive margin resection is associated with worse long-term survival (patients with a R0 resection had an OS of 96 months versus 25 months for patients with a R1 resection).²³ First, surgery should be performed in an expert center by experienced surgeon for an en-bloc resection of the tumor and an associated regional lymphadenectomy.^{18,24} Open laparotomy should be preferred.²⁰

In conclusion, this study confirms the role of surgery in management of ACC recurrence. It appears to be a reliable option to reach a long term survival. This therapeutic strategy should be offered to patients who have a resectable recurrence tumor and who recur after a DFI between the initial resection and the first recurrence of more than 12 months.

REFERENCES

1. Golden SH, Robinson KA, Saldanha I, Anton B, Ladenson PW. Prevalence and Incidence of Endocrine and Metabolic Disorders in the United States: A Comprehensive Review. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94:1853–78.
2. Kerkhofs TMA, Verhoeven RHA, Van der Zwan JM, Dieleman J, Kerstens MN, Links TP, et al. Adrenocortical carcinoma: A population-based study on incidence and survival in the Netherlands since 1993. *Eur j Cancer* 2013;49:2579–86.
3. Mihai R. Diagnosis, treatment and outcome of adrenocortical cancer. *Br J Surg* 2015;102:291–306.
4. Schteingart DE, Doherty GM, Gauger PG, Giordano TJ, Hammer GD, Korobkin M, et al. Management of patients with adrenal cancer: recommendations of an international consensus conference. *Endocr Relat Cancer* 2005;12:667–80.
5. Kendrick ML, Lloyd R, Erickson L, Farley DR, Grant CS, Thompson GB, et al. Adrenocortical carcinoma: surgical progress or status quo? *Arch Surg* 2001;136:543–9.
6. Freire DS, Siqueira SAC, Zerbini MCN, Wajchenberg BL, Corrêa-Giannella ML, Lucon AM, et al. Development and internal validation of an adrenal cortical carcinoma prognostic score for predicting the risk of metastasis and local recurrence. *Clin Endocrinol* 2013;79:468–75.
7. Assié G, Antoni G, Tissier F, Caillou B, Abiven G, Gicquel C, et al. Prognostic parameters of metastatic adrenocortical carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:148–54.
8. Bellantone R, Ferrante A, Boscherini M, Lombardi CP, Crucitti P, Crucitti F, et al. Role of reoperation in recurrence of adrenal cortical carcinoma: results from 188 cases collected in the Italian National Registry for Adrenal Cortical Carcinoma. *Surgery* 1997;122:1212–8.
9. Postlewait LM, Ethun CG, Tran TB, Prescott JD, Pawlik TM, Wang TS, et al. Outcomes of Adjuvant Mitotane after Resection of Adrenocortical Carcinoma: A 13-Institution Study by the US Adrenocortical Carcinoma Group. *J Am Coll Surg* [Online]. 2015 Dec [cited 2016 Feb 7]; Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1072751515018049>
10. 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.
11. Habra MA, Ejaz S, Feng L, Das P, Deniz F, Grubbs EG, et al. A Retrospective Cohort Analysis of the Efficacy of Adjuvant Radiotherapy after Primary Surgical Resection in Patients with Adrenocortical Carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98:192–7.
12. Aufforth RD, Nilubol N. Emerging therapy for adrenocortical carcinoma. *Int J Endocrinol Oncol* 2014;1:173–182.

13. 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.
14. Dy BM, Wise KB, Richards ML, Young WF, Grant CS, Bible KC, et al. Operative intervention for recurrent adrenocortical cancer. *Surgery* 2013;154:1292–9.
15. Fassnacht M, Johanssen 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.
16. Dattice NM, Langan RC, Ripley RT, Kemp CD, Steinberg SM, Wood BJ, et al. Operative management for recurrent and metastatic adrenocortical carcinoma. *J Surg Oncol* 2012;105:709–13.
17. Beuschlein F, Weigel J, Saeger W, Kroiss M, Wild V, Daffara F, et al. Major Prognostic Role of Ki67 in Localized Adrenocortical Carcinoma After Complete Resection. *J Clin Endocrinol Metab* 2015;100:841–9.
18. 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.
19. Libé R, Borget I, Ronchi CL, Zaggia B, Kroiss M, Kerkhofs T, et al. Prognostic factors in stage III–IV adrenocortical carcinomas (ACC): an European Network for the Study of Adrenal Tumor (ENSAT) study. *Ann Oncol* 2015;26:2119–25.
20. Autorino R, Bove P, De Sio M, Miano R, et al. Open versus laparoscopic adrenalectomy for Adrenocortical carcinoma: A meta-analysis of surgical and oncological outcomes. *Ann Surg Oncol* 2016;23:1195–202
21. Søreide JA, Brabrand K, Thoresen SO. Adrenal cortical carcinoma in Norway, 1970–1984. *World J Surg* 1992;16:663–7; discussion 668.
22. Bilimoria KY, Shen WT, Elaraj D, Bentrem DJ, Winchester DJ, Kebebew E, et al. Adrenocortical carcinoma in the United States: treatment utilization and prognostic factors. *Cancer* 2008;113:3130–6.
23. Margonis GA, Kim Y, Prescott JD, Tran TB, Postlewait LM, Maithel SK, et al. Adrenocortical Carcinoma: Impact of Surgical Margin Status on Long-Term Outcomes. *Ann Surg Oncol* 2016;23:134–41.
24. 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.

Table I: Site of ACC recurrence

<i>Site</i>	<i>n (%)</i>
Unique recurrences	42 (71.2)
Adrenalectomy site	24 (40.7)
Liver	8 (13.6)
Lung	8 (13.6)
Brain	1 (1.7)
Bones	1 (1.7)
Multiple recurrences	17 (28.8)
Adrenalectomy site + metastases	10 (16.9)
Adrenalectomy site + liver	1 (1.7)
Adrenalectomy site + lung	3 (5.1)
Adrenalectomy site + liver + lung	2 (3.4)
Adrenalectomy site + liver + bones	1 (1.7)
Adrenalectomy site + liver + lung + bones	3 (5.1)
Multiple metastases	7 (11.9)
Liver + lung	5 (8.5)
Liver + lung + bones	2 (3.4)

Table II: Demographic data of patients managed for ACC and tumor characteristics**Table II**

	<i>Surgery, 29 patients</i>	<i>Nonsurgery, 30 patients</i>	<i>p</i>
Age (y) at first surgery (median, range)	53 (19-81)	54 (31-74)	0.103
Sex			0.176
Men	6 (21%)	11 (37%)	
Women	23 (79%)	19 (63%)	
Clinical presentation			
Hormone secretion	10 (34%)	13 (43%)	0.486
Tumor symptoms	11 (38%)	12 (40%)	0.871
No symptom	8 (28%)	7 (23%)	0.708
Tumor Side			0.083
Right	9 (31%)	16 (53%)	
Left	20 (69%)	14 (47%)	
First surgery			
Laparotomy	19 (66%)	28 (93%)	0.008
Laparoscopy	10 (35%)	2 (7%)	
Extended surgery*	7 (24%)	22 (73%)	0.0002
Tumor characteristics (median, range)			
Size (mm)	90 (40-190)	110 (55-200)	0.139
Weiss score	6 (3-8)	7 (4-9)	0.23
Ki67%	20 (7-70)	20 (5-50)	0.86
ENSAT [†] -Stage of original tumor			
I	5 (17%)	0	0.017
II	12 (41%)	11 (37%)	0.691
III	9 (31%)	13 (43%)	0.318
IV	0	3 (10%)	0.08
Site of recurrence			
Adrenalectomy site only	24 (83%)	0	<0.00001
Liver	3 (10%)	18 (60%)	0.00004
Lung	1 (3%)	21 (70%)	<0.00001
Bone	0	6 (20%)	0.008
Brain	1 (3%)	0	0.322
Disease free interval > 12 months	18 (62%)	11 (37%)	0.051

* Resection of adjacent invaded organs

[†] European Network for the Study of Adrenal Tumors

Table III: Univariate analysis of demographics and tumor characteristics of patients with ACC recurrence and associated significance on survival

	<i>Hazard ratio</i>	<i>CI95%</i>	<i>p</i>
Age, y	0.99	0.97-1.02	0.537
Sex			
Female	1		
Male	1.22	0.60-2.49	0.577
Tumor size, cm			
< 10	1		
≥ 10	1.85	0.92-3.71	0.085
ENSAT*-Stage			
I	1		
II	4.92	0.65-37.50	0.124
III	5.55	0.73-41.99	0.097
IV	15	1.52-148.42	0.021
R0 statut	2.25	0.93-5.44	0.072
Weiss score			
≤ 6	1		
> 6	0.88	0.44-1.78	0.729
Ki67%			
< 25	1		
≥ 25	3.37	0.99-11.39	0.051
Site of recurrence > 1	3.45	1.64-7.28	0.001
Local recurrence only	0.44	0.21-0.91	0.028
Disease free interval			
> 12months	1		
≤ 12months	2	1.02-3.95	0.045
Site of recurrence			
Adrenalectomy site	0.82	0.42-1.63	0.578
Liver	1.67	0.83-3.36	0.152
Lung	2.82	1.4-5.7	0.004
Bone	5.67	2.22-14.52	0.0003
Brain	1.18	0.16-8.68	0.872
Surgery for recurrence	0.29	0.14-0.60	0.001

* *European Network for the Study of Adrenal Tumors*

Table IV: Multivariate analysis of demographics and tumor characteristics of patients with ACC recurrence and associated significance on survival

	<i>Hazard ratio</i>	<i>CI 95%</i>	<i>p</i>
Age			
< 50	1		
≥ 50	0.29	0.05-1.89	0.197
Sex			
Female	1		
Male	33.78	1.77-645.65	0.019
Tumor size, cm			
< 10	1		
≥ 10	1.52	0.18-12.76	0.699
ENSAT*-Stage			
Stage I & II	1		
Stage III & IV	4.39	0.31-62.35	0.275
Ki67%			
< 25	1		
≥ 25	2.2	0.28-17.05	0.45
Site of recurrence >1	16.61	0.47-582.28	0.122
Disease free interval			
> 12months	1		
≤ 12months	10.53	0.91-121.29	0.059
Surgery for recurrence	0.12	0.02-0.88	0.037

* *European Network for the Study of Adrenal Tumors*

Figure 1: Survival curve after surgery versus non-operative treatment for recurrent ACC

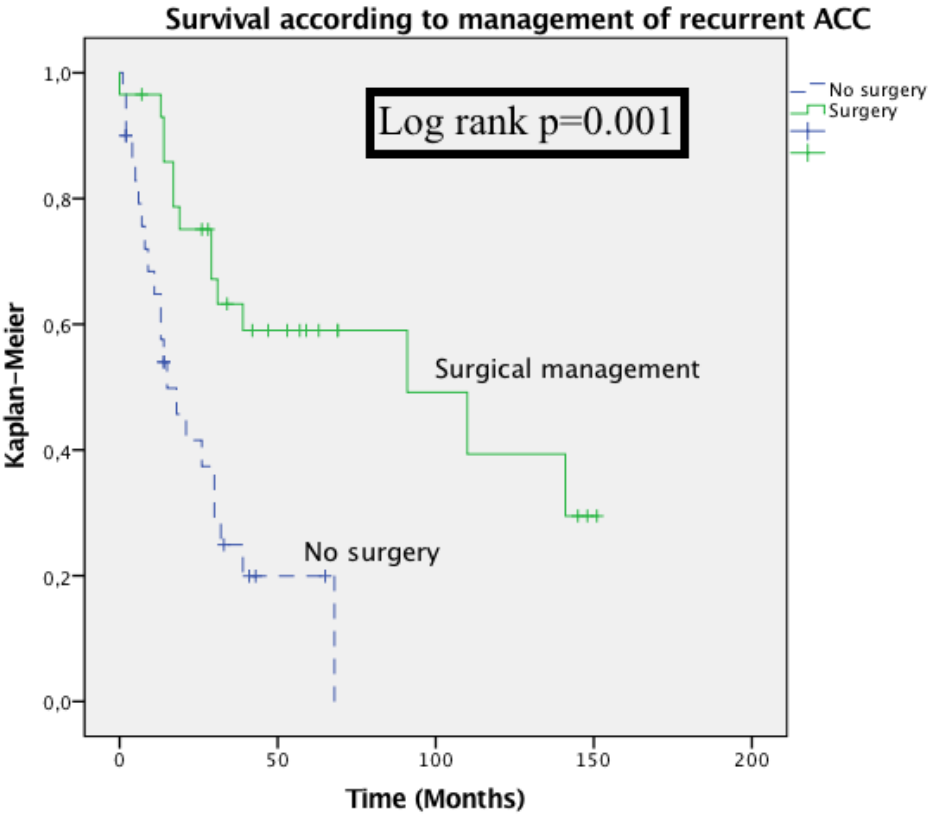


Figure 1

Vu, le Président du Jury,
(tampon et signature)

Vu, le Directeur de Thèse,
(tampon et signature)

Vu, le Doyen de la Faculté,
(tampon et signature)

**Titre de la thèse : CHIRURGIE DE RECIDIVE DES CORTICOSURRENALOMES:
RESULTATS D'UNE ETUDE RETROSPECTIVE MULTICENTRIQUE FRANCAISE**

RESUME

Introduction : Les corticosurrénales sont des tumeurs rares avec un taux élevé de récurrence. Nous avons étudié les résultats de la chirurgie des récurrences sur la survie.

Matériel et méthode : Une étude rétrospective des patients suivis pour une récurrence de corticosurrénales a été réalisée dans cinq centres universitaires français. Les résultats de la chirurgie ont été comparés au traitement médical des récurrences de corticosurrénales.

Résultats : Cinquante-neuf patients ont été inclus dont 46 avait une résection initiale R0. Vingt-neuf patients ont été opérés de leur récurrence et 30 ont eu des traitements médicaux seuls. Les patients opérés avaient une médiane de survie après récurrence significativement meilleure que les patients non opérés (91 mois vs 15 mois, $p < 0,001$). Les patients opérés pour une récurrence locale avaient une survie similaire à ceux opérés pour une récurrence à distance (110 mois vs 91 mois, $p=0,81$). Chez les patients non opérés, les différents types de stratégies médicales n'avaient pas d'impact sur la survie. La chirurgie de récurrence ($p=0,037$) et un intervalle entre chirurgie initiale et récurrence supérieur à 12 mois ($p=0,059$) étaient des facteurs pronostiques de survie améliorée alors que l'âge ($p=0,2$), le stade ($p=0,28$) et la taille tumorale ($p=0,7$) ne l'étaient pas. Un $Ki67 < 25\%$ tendait à être associé à une meilleure survie ($p=0,051$)

Conclusion : La chirurgie a sa place dans la prise en charge des récurrences de corticosurrénales. Elle est une option sûre pour améliorer la survie chez des patients sélectionnés.

Mots-clés : corticosurrénales / chirurgie / récurrence / multicentrique