

# ÉTUDE DES FACTEURS PRONOSTIQUES ET DE L'EFFICACITÉ DU MITOTANE DANS UNE SÉRIE MONOCENTRIQUE DE 45 ADÉNOCARCINOMES CORTICO-SURRÉNALIENS (ACC)

Charline de la Kéthulle<sup>1</sup>, Aline van Maanen<sup>2</sup>, Dominique Maiter<sup>1</sup>

Service d'Endocrinologie et Nutrition<sup>1</sup> et Unité de Biostatistiques, Centre du Cancer<sup>2</sup>, Cliniques Universitaires St-Luc, Bruxelles, Belgique

## INTRODUCTION

➤ Les adénocarcinomes cortico-surrénaux (ACC) sont des tumeurs rares, souvent de diagnostic tardif et d'évolution très péjorative. Leur pronostic semble actuellement meilleur, grâce aux progrès réalisés dans la prise en charge chirurgicale et chimiothérapeutique de ce cancer. Les bénéfices d'un traitement par mitotane (OP' DTT), soit à titre adjuvant après résection complète, soit à titre palliatif en cas de forme avancée, ont été démontrés mais leur importance reste variable et controversée.

## OBJECTIFS DE L'ÉTUDE

- Étudier les caractéristiques cliniques et biologiques de 45 patients porteurs d'un ACC et traités aux Cliniques Saint-Luc et identifier les facteurs pronostiques.
- Étudier l'efficacité d'un traitement par mitotane (adjuvant ou palliatif) sur la survie globale, le risque de récurrence et le risque de progression tumorale.

## PATIENTS ET METHODES

- Étude rétrospective de 45 patients présentant un ACC diagnostiqué entre 1987 et 2010 avec suivi pris en compte jusqu'au 31/12/2012 (durée médiane de suivi: 39 mois; P5-P95: 3-195 mois).
- La récurrence est définie comme évidence radiologique d'une nouvelle lésion tumorale après rémission initiale
- La progression est définie comme soit une augmentation significative de la tumeur et/ou des métastases à l'imagerie selon les critères RECIST, soit l'apparition de nouvelles lésions.
- Les analyses statistiques ont été réalisées via le programme SAS version 9.3. Les courbes de survie globale, de survie sans progression et de survie sans récurrence ont été réalisées suivant la méthode de Kaplan-Meier. Les comparaisons des estimations de médianes de survie entre groupes ont été réalisées à l'aide de tests de type « log-rank » avec corrections de Bonferroni si nécessaire. Les facteurs pronostiques ont été analysés par le modèle des dangers proportionnels de Cox et par des analyses de régression uni- et multi-variée.
- Pour les études de survie sans récurrence ou progression, les patients décédés au cours de la période post-opératoire immédiate ou immédiatement perdus de vue (n=5) n'ont pas été comptabilisés.

## RESULTATS

Tableau 1 : Caractéristiques au diagnostic chez tous les patients et en fonction de la prise ou non de mitotane avant récurrence ou progression

| Caractéristiques               | Total (n=45)             | Mitotane (+) (n=25) | Mitotane (-) (n=20) |
|--------------------------------|--------------------------|---------------------|---------------------|
| Age au diagnostic (années)     | 51 ± 15 [18-81]          | 45 ± 14             | 59 ± 14*            |
| Sexe (H/F)                     | 17/28                    | 9/16                | 8/12                |
| Symptômes généraux             | 21/45 (47%)              | 8/24 (33%)          | 14/20 (70%)*        |
| Tumeur sécrétante              | 21/44 (48%) <sup>§</sup> | 14/25 (56%)         | 7/19 (37%)          |
| Stade ENSAT (I/II/III/IV)      | 3/16/12/14               | 1/13/5/6            | 2/3/7/8             |
| Diamètre max de la tumeur (cm) | 10,2 ± 4,5               | 11,6 ± 5,2          | 11,6 ± 4,4          |
| Patients avec chirurgie        | 41/45 (91%)              | 25/25 (100%)        | 16/20 (80%)         |
| Patients + chimiothérapie      | 19/45 (42%)              | 12/25 (48%)         | 7/20 (35%)          |
| Patients + radiothérapie       | 8/45 (18%)               | 5/25 (20%)          | 3/20 (15%)          |

\* P<0.05 vs. patients avec mitotane § données non disponibles pour un patient

- Notre population de patients présente les caractéristiques habituelles retrouvées chez les patients avec ACC à l'exception d'une proportion moins élevée de tumeurs sécrétantes
- Les patients traités par mitotane étaient plus jeunes et avaient moins souvent des symptômes généraux au diagnostic mais ne différaient pas des patients n'ayant pas reçu de mitotane pour les autres caractéristiques, en particulier la sévérité de la maladie (stade ENSAT)

Figure 2 : Courbes de survie globale en fonction du stade ENSAT au diagnostic (A), et en fonction de l'utilisation ou non de mitotane (B).

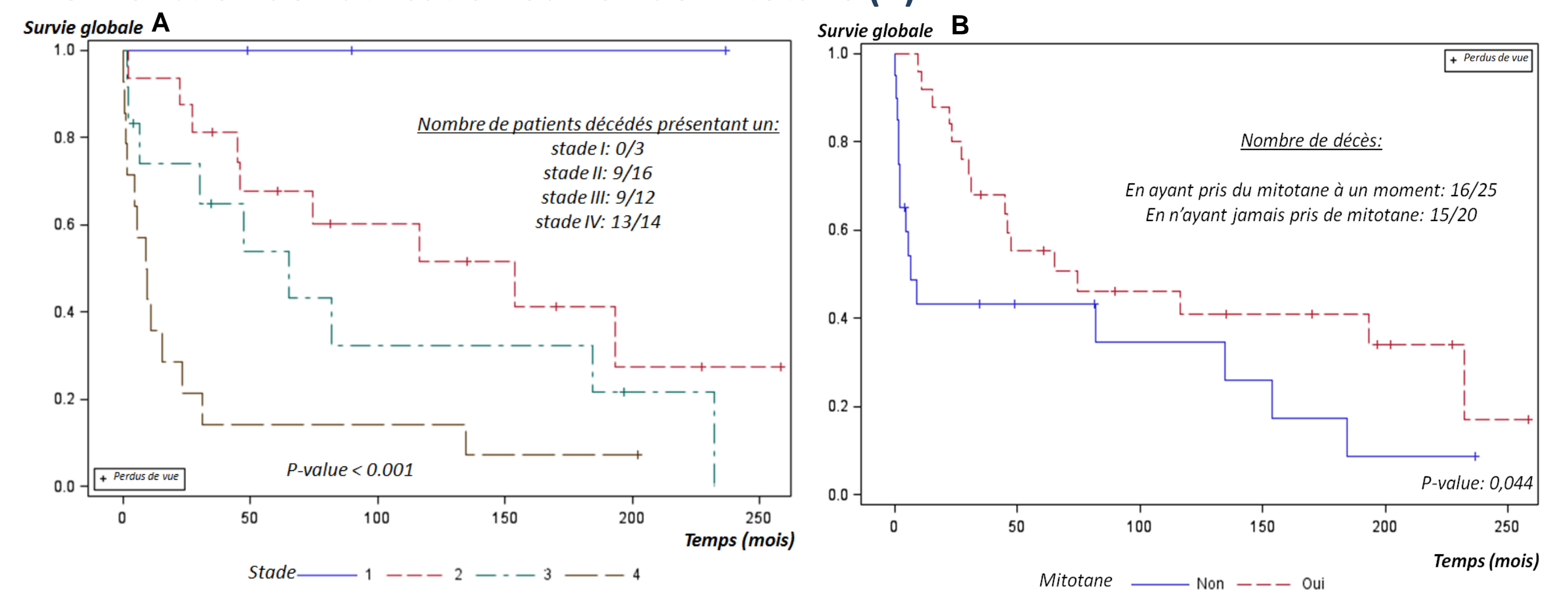


Figure 3 : Courbes de survie sans récurrence (A) et sans progression (B) en fonction de l'utilisation ou non de mitotane.

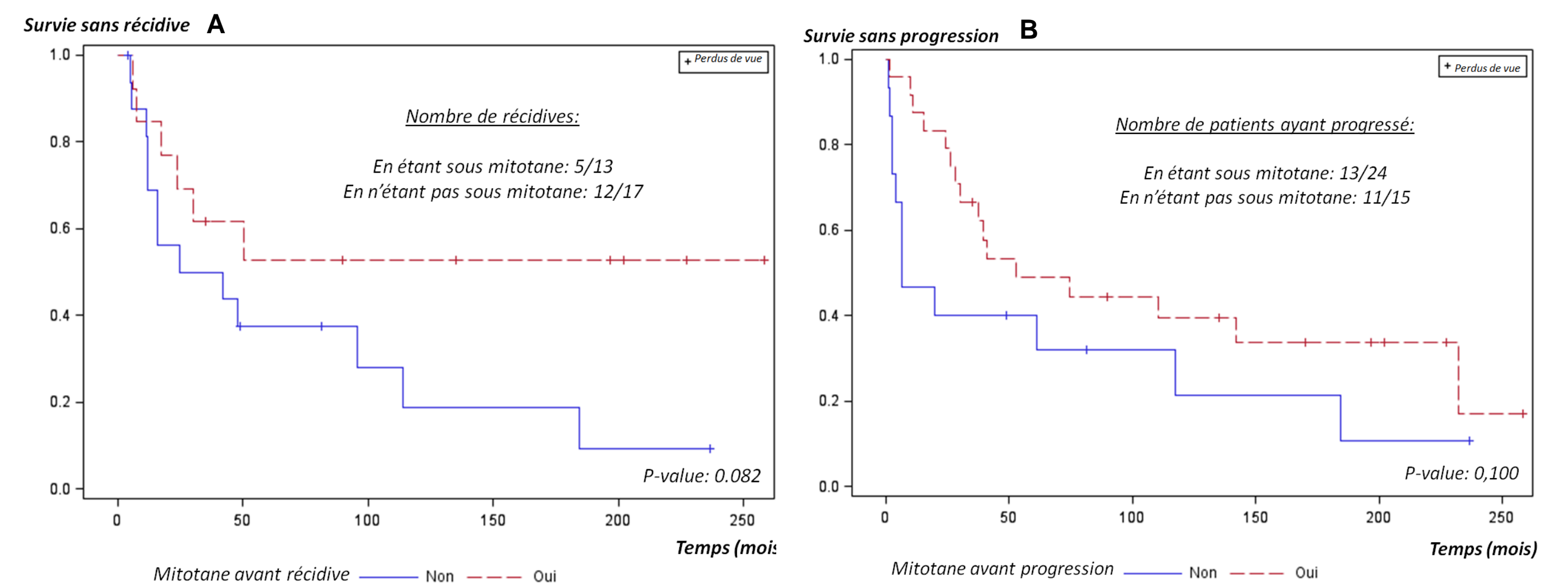


Figure 1 : Place du traitement par mitotane en fonction de la stratégie thérapeutique et de l'évolution chez les 45 patients

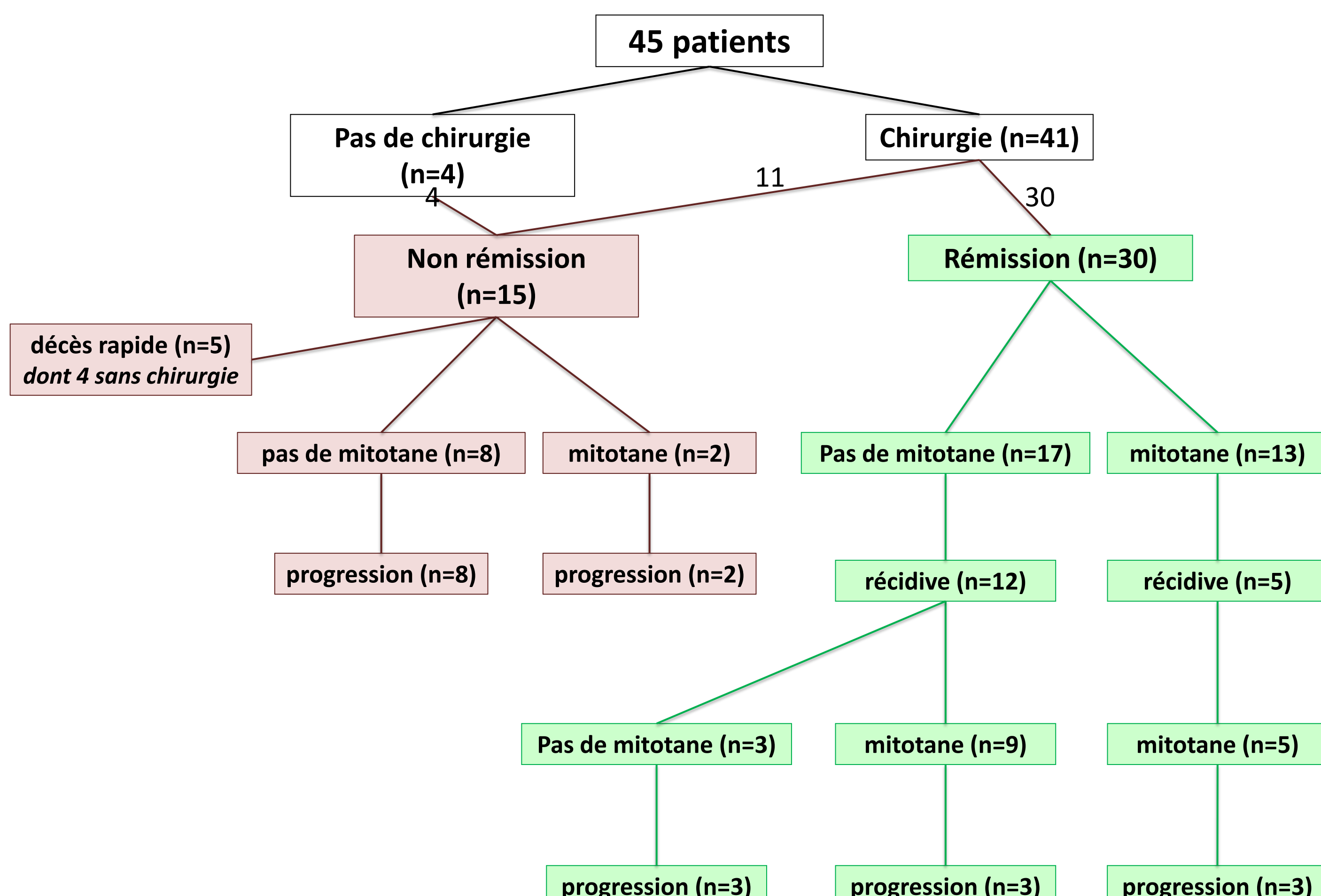


Tableau 2 : Facteurs pronostiques associés à la survie globale, à la survie sans récurrence et à la survie sans progression (analyses multivariées)

|                              | Survie globale |      |             | Survie sans récurrence |      |             | Survie sans progression |      |             |
|------------------------------|----------------|------|-------------|------------------------|------|-------------|-------------------------|------|-------------|
|                              | P              | RR   | IC95        | P                      | RR   | IC95        | P                       | RR   | IC95        |
| Diamètre tumoral (cm)        | 0.003          | 1.17 | [1.06-1.29] | 0.019                  | 1.13 | [1.02-1.24] | 0.022                   | 1.15 | [1.02-1.30] |
| Tumeur sécrétante            | 0.007          | 3.54 | [1.41-8.90] | 0.030                  | 3.66 | [1.13-11.8] | 0.018                   | 3.98 | [3.26-12.5] |
| Stade ENSAT (III/IV vs I/II) | NS             | -    | -           | NS                     | -    | -           | 0.035                   | 3.16 | [1.08-9.23] |
| métastases                   | 0.006          | 3.58 | [1.44-8.90] | NR                     | -    | -           | NS                      | -    | -           |
| Résection R0                 | NS             | -    | -           | NS                     | -    | -           | 0.063                   | 0.33 | [0.10-1.06] |
| Traitement par mitotane      | 0.003          | 0.22 | [0.09-0.61] | 0.160                  | 0.47 | [0.16-1.37] | 0.036                   | 0.23 | [0.06-0.91] |

RR: risque relatif; IC95: intervalle de confiance à 95%; NS: non significatif; NR: non relevant

## CONCLUSIONS

Cette étude montre dans une population typique de 45 patients avec adénocarcinome surrénalien traité selon les schémas standards (chirurgie radicale, mitotane, chimiothérapie EDP si stade IV):

- que les principaux facteurs péjoratifs associés de manière indépendante à un risque accru de mortalité au diagnostic sont le diamètre tumoral, la nature sécrétante de l'ACC et la présence de métastases.
- que les stades ENSAT III et IV sont associés à un risque 3x plus important de progression tumorale
- que l'administration de mitotane diminue significativement (de 75%) les risques de mortalité globale et de progression, alors qu'un traitement adjuvant après chirurgie radicale a tendance à diminuer le risque de récurrence (de 50%) mais sans que cet effet n'atteigne un seuil significatif.