



Disponible en ligne sur
 ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France
 EMconsulte
www.em-consulte.com



RECOMMANDATIONS 2010 EN ONCO-UROLOGIE

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

P. Sèbe^{1,*}, J. Rigaud¹, C. Avancès¹, L. Brunaud²,
C. Caillard², P. Camparo¹, B. Carnaille², S. Culine¹,
X. Durand¹, M. Mathonnet², E. Mirallie², M. Soulié¹,
les membres de l'AFCE et les membres du CCAFU

¹Membres du CCAFU (Comité de Cancérologie de l'Association Française d'Urologie - sous-comité Organes Génitaux Externes et Rétropéritone).

²Membre de l'AFCE (Association Francophone de Chirurgie Endocrinienne).

Introduction

Les tumeurs malignes de la surrénale sont soit des tumeurs primitives : carcinomes corticosurrénaux (ou corticosurrénaux malins) et phéochromocytomes malins, soit des tumeurs secondaires : localisations métastatiques surrénales.

Les tumeurs de la surrénale sont fréquentes, mais elles sont rarement malignes. Les incidentalomes surrénaux ont une fréquence d'environ 5 % sur les examens tomodensitométriques de l'abdomen [1] et des séries autopsiques [2]. La probabilité qu'un incidentalome surrénalien soit une tumeur maligne est faible (5 %) [3], voire nulle [4]. Les adénomes corticosurrénaux (75 %) et les myélolipomes (6 %) sont les tumeurs bénignes les plus fréquentes [4]. En revanche, en cas d'antécédent de cancer, les incidentalomes surrénaux sont plus fréquents (9 à 13 %) avec une probabilité de 26 à 36 % d'être une métastase surrénalienne [1].

Les carcinomes corticosurrénaux (CCS) sont des tumeurs rares qui représentent moins de 0,2 % des cancers (incidence annuelle de 0,5 à 2 par million). Ils sont plus fréquents chez les femmes (sex ratio de 1,5), avec deux pics d'incidence : dans l'enfance (avant 5 ans) et entre 30 et 50 ans [5]. Ce sont des tumeurs agressives dont le taux global de survie à 5 ans varie de 16 à 38 % [5].

Les phéochromocytomes dits malins (PCM) représentent environ 10 % de l'ensemble des phéochromocytomes, dont l'incidence annuelle est de 6 par million [6]. Un pic de fré-

quence est observé entre 30 et 40 ans. En l'absence de critères histologiques formels, le PCM est défini par l'existence de localisations secondaires dans des organes dépourvus de tissu chromaffine (foie, poumon, os...). Ils sont plus fréquents en cas de phéochromocytomes extra-surrénaux ou paragangliomes (30-40 %). Le diagnostic de malignité peut être difficile à établir d'emblée. Le taux de survie à 5 ans varie de 40 à 74 % [7].

Les localisations métastatiques surrénales sont les tumeurs malignes de la surrénale les plus fréquentes. Les cancers primitifs sont en premier lieu : cancer du poumon, cancer du rein, cancer du sein, mélanome malin, cancer de l'estomac, cancer colorectal et lymphome. Une localisation surrénalienne isolée est rare, mais reste souvent confinée à l'intérieur de la capsule surrénalienne, d'où l'intérêt d'une chirurgie d'exérèse [8].

Arguments diagnostiques en faveur de la malignité

Arguments cliniques

Environ 60 % des CCS sont sécrétants : cortisol (~ 30 %), androgènes (~ 20 %), œstrogènes (~ 10 %), sécrétion mixte (~ 35 %). Le signe clinique qui doit faire craindre la malignité est la rapidité d'installation d'un syndrome de Cushing et/ou de signes de virilisation chez une femme ou

*Auteur correspondant.

Adresse e-mail : philippe.sebe@tnn.aphp.fr (P. Sèbe).

de féminisation chez un homme [9-11]. Environ un tiers des tumeurs virilisantes représente des tumeurs malignes. Les tumeurs féminisantes chez l'homme sont presque toujours malignes, ce qui représente 10 % des CCS [4]. Les CCS sont le plus souvent sporadiques. Ils sont rarement associés à d'autres néoplasies endocriniennes (NEM de type 1, syndrome de Beckwith-Widman, syndrome de Li-Fraumeni). Lorsque la tumeur est volumineuse, douleurs lombaires, fièvre, anorexie et amaigrissement sont également des signes cliniques de malignité.

En cas de phéochromocytome, il n'y a pas de signe clinique évocateur de malignité. Les PCM sont sécrétants dans 85 % des cas. La présentation clinique est identique à celle de la forme bénigne : poussées hypertensives, palpitations, céphalées... En revanche, la persistance des signes cliniques après la surrénalectomie est très évocatrice. La majorité des PCM est sporadique (75 %). Les PCM peuvent également survenir dans le cadre de maladies héréditaires : maladie de von Hippel Lindau, mutation SDH, NEM de type 2, neurofibromatose de type 1, syndrome de Sturge-Weber, sclérose tubéreuse [7].

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

Arguments d'imagerie

Taille de la tumeur

Pour les tumeurs primitives de la surrénale, la taille de la tumeur est un paramètre diagnostique essentiel. Les CCS représentent 2 % des tumeurs de moins de 4 cm de diamètre, 6 % des tumeurs de 4 à 6 cm et 25 % à 98 % des tumeurs de plus de 6 cm [3, 10, 11]. Cette limite de 6 cm a une grande spécificité avec 91 % de CCS pour une tumeur de plus de 6 cm et 79 % d'adénomes bénins pour des tumeurs de moins de 6 cm. Pour une taille supérieure à 4, 6, 8 ou 10 cm, la spécificité pour le diagnostic de malignité était respectivement de 52 %, 80 %, 95 % et 98 % [12].

En cas de phéochromocytome, un diamètre supérieur à 6 cm est également un argument de malignité. La spécificité de la taille tumorale comme argument de malignité est respectivement de 20 %, 65 % et 89 % pour des diamètres ≥ 4 cm, ≥ 6 cm et ≥ 8 cm [13]. À noter que l'imagerie par TDM ou IRM majore la taille des tumeurs d'environ 20 % dans des séries comparant les diamètres tumoraux sur l'imagerie pré-opératoire et sur la pièce opératoire [3].

Compte-tenu de la croissance tumorale généralement rapide des CCS, il a été proposé pour les incidentalomes initialement non opérés de refaire une tomodensitométrie abdominale à 6 mois ou 1 an. En cas de stabilité, il n'y a pas d'argument pour recommander un suivi radiologique ultérieur [11].

Caractéristiques TDM

La TDM permet de distinguer les tumeurs malignes et bénignes. Les tumeurs malignes ont en effet une densité spontanée plus importante que les tumeurs bénignes : 39 UH (± 14) pour les CCS, 44 UH (± 11) pour les PM et 34 UH (± 11) pour les métastases surrénaliennes contre 8 UH (± 18) pour les adénomes surrénaliens [14]. Une densité spontanée

supérieure à 20 UH, un aspect hétérogène, des limites irrégulières témoignant d'un envahissement local, sont des arguments en faveur de la malignité.

Le rehaussement à l'injection des CCS, des PCM et des métastases surrénaliennes est significativement plus élevé que celui des adénomes, mais c'est surtout la lenteur du « wash-out » qui est caractéristique : une baisse du rehaussement 10 minutes après l'injection supérieure à 40 % du rehaussement maximal est pathognomonique d'un adénome [1,14,15]. La rétention relative du produit de contraste est caractéristique des tumeurs malignes.

Caractéristiques IRM

L'IRM permet de caractériser la tumeur avec une sensibilité de 89 %, et une spécificité de 99 % [16]. Elle apprécie mieux que la TDM l'envahissement local et un éventuel envahissement de la veine cave inférieure. Elle permet un diagnostic plus précis des localisations extra-surrénaliennes dans le cadre des PCM. Les CCS et PCM ont une densité différente sur les séquences T1. La prise de contraste après injection de Gadolinium est importante avec un hypersignal caractéristique des PCM sur les séquences T2. La grande lenteur du « wash-out » après injection de gadolinium est caractéristique des CCS.

Caractéristiques scintigraphiques

En cas de suspicion de CCS, la tomographie par émission de positons (TEP) après injection de ^{18}F FluoroDesoxyGlucose (FDG) a pris une place importante au sein des examens scintigraphiques, car elle apporte des arguments en faveur de la malignité [17]. Le rapport SUVmax (*Standard Uptake Value*) de la tumeur sur celle du foie permet de distinguer les tumeurs corticosurrénaliennes bénignes des malignes avec une sensibilité de 100 % [17, 18]. L'hyperfixation du FDG est un argument de malignité. Les seules tumeurs malignes non fixantes étaient les métastases de cancer du rein [19]. Pour diagnostiquer des lésions bénignes, des *cut-off* de 1,45 et 1,8 ont respectivement retrouvé une spécificité de 88 % et 100 % [17, 18]. La TEP est également utile pour le diagnostic des métastases à distance [18, 20].

L'examen de choix pour diagnostiquer un PCM et ses localisations secondaires est la scintigraphie à la méta-iodo-benzyl-guanidine (MIBG), éventuellement couplée au FDG (sensible mais non spécifique), quand les lésions ne fixent pas la MIBG. Pour les PCM, la sensibilité de la MIBG est de 88 %. De nouveaux traceurs plus spécifiques du système sympathique : ^{11}C -hydroxyéphédrine (HED) et ^{18}F -dihydroxyphénylalanine (F-DOPA) sont prometteurs, mais encore en cours d'évaluation [1].

Arguments biologiques

En cas de suspicion de CCS, des dosages hormonaux sont recommandés, même si leur rentabilité est incertaine puisque 40 % des CCS sont non sécrétants (Tableau 1) [21]. La sécrétion d'hormones sexuelles ou mixte (cortisol et hormones sexuelles) est un argument de malignité. En cas de CCS, le syndrome de Cushing est souvent cliniquement incomplet du fait de sa rapidité d'installation et une sécrétion élevée de cortisol par la tumeur est un important facteur de risque d'insuffisance surrénalienne postopératoire. De même, il est indispensable en pré-opératoire de rechercher systématiquement un phéochromocytome.

Tableau 1. Bilan hormonal en cas de suspicion de carcinomes corticosurrénaux (CCS).

Type d'hormone	Bilan biologique
Glucocorticoïdes (minimum 3 des 4 tests)	- Test à la dexaméthasone (1 mg à 23 h), « freinage minute » - Cortisol libre urinaire (urines de 24 h) - Cortisolémie à 8 h - ACTH plasmatique
Stéroïdes sexuels et précurseurs stéroïdiens	- DHEA-S sérique - 17-OH-progesterone sérique - Androstènedione sérique - Testostérone sérique - 17 β - estradiol sérique (homme et femme ménopausée)
Minéralocorticoïdes	- Kaliémie - Ratio aldostérone / rénine (HTA et/ou hypokaliémie)
Recherche de phéochromocytome	- Catécholamines urinaires (urines de 24 h) - Méta et normétanéphrines plasmatiques - Chromogranine A

Diagnostic anatomo-pathologique

Biopsie percutanée

La place de la biopsie percutanée est limitée pour plusieurs raisons. En cas de suspicion de CCS, elle est contre-indiquée en raison du risque de dissémination tumorale liée à la rupture capsulaire. Dans le cadre d'un PCM, elle est classiquement contre-indiquée. La seule indication est une suspicion de métastase surrénalienne en cas de tumeur de moins de 3 cm ou la suspicion d'un lymphome ou d'un sarcome rétro-péritonéal [3].

Scores histopronostiques

Le diagnostic anatomo-pathologique est le plus souvent un diagnostic postopératoire réalisé sur la pièce de surrénalectomie :

- **pour le CCS**, le diagnostic est évident en cas de tumeur de plus de 5 cm, multinodulaire avec des foyers nécrotico-hémorragiques, et adhérente aux structures voisines. Le score de Weiss est un score histo-pronostique qui prend en compte 9 critères histologiques ou cytologiques, qui sont [22] : un grade nucléaire élevé, un nombre de mitoses élevé, des mitoses anormales, une nécrose tumorale, une architecture diffuse, < 25 % de cellules claires, un franchissement capsulaire, une invasion sinusoidale et une invasion veineuse (1 point par item). Un score supérieur à 3 est en faveur d'une tumeur maligne. Des marqueurs immuno-histochimiques peuvent également être utilisés avec en premier lieu le ki67 dont l'expression est un argument de malignité de mauvais pronostic [23].
- **Pour le PCM**, le diagnostic anatomo-pathologique de malignité est plus difficile à établir et il est controversé en l'absence de localisation secondaire. Un score appelé PASS (Pheochromocytoma of the Adrenal gland Scaled Score), basé sur des critères histologiques a été proposé :

atypies nucléaires (1), > 2 mitoses/10 HPF (2), mitoses atypiques (2), cellularité (2), monotonie cellulaire (2), architecture diffuse (2), nécrose (2), invasion vasculaire (1), invasion capsulaire (1), envahissement extra-surrénalien (1). Mais, il peut être discordant avec d'autres critères immuno-histochimiques et il n'est pas recommandé en pratique courante [24].

Classification

La classification TNM des CCS est récente, datant de 2009 (Tableau 2). Elle se base sur la classification de MacFarlane-Sullivan qui classe les CCS en 4 stades (Tableau 3). Cette classification est critiquée en raison de sa mauvaise valeur pronostique en particulier pour les stades III et IV. Une nouvelle stadification a été proposée dont la principale différence est d'isoler au sein du stade IV les formes métastatiques [25].

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

Pronostic

Pour le CCS, la survie spécifique à 5 ans est de 82 % pour le stade I, 58 % pour le stade II, 55 % pour le stade III, et 18 % pour le stade IV [25].

Pour le PCM, les facteurs péjoratifs sont le volume tumoral et le nombre de métastases viscérales (os, foie, poumon, adénopathies). Le taux de survie à 5 ans est d'environ 50 % [7].

Traitement

Carcinome corticosurrénalien

Traitement chirurgical

Le traitement du CCS est avant tout chirurgical [10]. Dans la prise en charge du CCS de plus de 5 cm (stade II),

Tableau 2. Classification TNM 2009 du carcinome corticosurrénalien

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

Tableau 3. Classification du carcinome corticosurrénalien selon MacFarlane-Sullivan.

Stade	T	N	M
Stade I	T1	N0	M0
Stade II	T2	N0	M0
Stade III	T1-T2	N1	M0
	T3	N0	M0
Stade IV	T3	N1	M0
	T4	N0-1	M0
	T1-4	N0-1	M1

il est actuellement proposé d'effectuer une chirurgie d'exérèse large afin de réduire le taux de récurrence locale. A droite, une néphrectomie peut être réalisée. A gauche, une spléno-pancréatectomie caudale plus ou moins associée à une néphrectomie peut être réalisée. La pièce opératoire devant être réséquée en monobloc sans effraction capsulaire. Une première intervention incomplète ne peut habituellement pas être rattrapée secondairement.

La mortalité péri-opératoire est comprise entre 2 et 5 % [26,27]. Les complications les plus fréquentes sont l'hémorragie et l'insuffisance surrénalienne [10]. Le taux de récurrence locale après traitement chirurgical varie de 35 à 85 % [28]. La chirurgie itérative semble le meilleur traitement des récurrences locales, mais cette notion est encore discutée [26]. L'envahissement de la veine cave inférieure (VCI) peut nécessiter un geste associé : thrombectomie, résection partielle ou totale de la VCI [29].

La place de la laparoscopie reste limitée. Voie d'abord de choix des tumeurs surrénaliennes bénignes, elle est plus discutée pour les tumeurs malignes. Le diagnostic de CCS

n'est pas une contre-indication, mais une conversion apparaît obligatoire en cas de découverte peropératoire d'un envahissement local [3,30]. La laparoscopie n'est envisageable qu'en l'absence de signe d'infiltration locale sur l'imagerie (stade I et II) et par un chirurgien expérimenté, pour une survie globale comparable à celle de la chirurgie ouverte [31].

En cas de CCS sécrétant du cortisol, une substitution hormonale est indispensable et doit débuter en cours d'intervention.

Radiothérapie adjuvante

En raison du risque élevé de récurrence locale, une radiothérapie adjuvante du lit tumoral peut être indiquée. Compte-tenu de la faiblesse des effectifs des différentes séries publiées, il n'existe pas d'étude comparative prospective prouvant l'efficacité de la radiothérapie sur la survie globale. Les équipes allemandes recommandent une radiothérapie adjuvante systématique sauf exérèse complète à un stade I-II et sauf stade métastatique. L'irradiation du lit tumoral doit débuter dans les 3 mois qui suivent la chirurgie pour une dose totale de 50 à 60 Gy. Un traitement concomitant par mitotane semble justifié, même s'il n'y a pas de preuve d'efficacité d'un traitement combiné [32].

Traitement médical

Mitotane (Lysodren®)

Ce traitement est utilisé dans différentes situations cliniques : tumeur sécrétante (afin de contrôler la sécrétion hormonale en pré-opératoire), traitement des formes non opérables, traitement adjuvant après résection complète ou non. L'efficacité du mitotane comme traitement adjuvant a été récemment démontrée dans les stades I et II, lorsque la résection a été complète [33]. La survie moyenne sans récurrence était de 42 % dans le groupe mitotane contre 10 et 25 % dans 2 groupes contrôles non traités. Le mitotane était bien toléré avec principalement des

effets secondaires de grade 1 et 2 (toxicité digestive et nerveuse), qui ont nécessité une réduction de dose chez 13 % des patients. Le mitotané doit être contrôlé régulièrement.

Chimiothérapie

Aucun protocole standardisé n'a fait preuve de son efficacité dans une étude comparative contrôlée. En cas de non opérabilité, il est recommandé en première ligne d'utiliser une association etoposide, doxorubicine, cisplatine (EDP) (hors AMM) et mitotane ou une association streptozocine et mitotane [34]. Après EDP-mitotane, un taux de réponse globale de 49 % a été rapporté au prix d'une toxicité majeure [35]. Après streptozocine-mitotane, un taux de réponse de 36 % a été retrouvé avec une toxicité plus acceptable [36]. Un essai clinique européen de phase III visant à enrôler 300 patients (stades III et IV) est en cours depuis 2004 pour évaluer l'efficacité et la toxicité de ces 2 protocoles [5].

Phéochromocytome malin

Chirurgie

Le traitement chirurgical est en général la première étape du traitement, mais il est rarement curatif. L'objectif est de réaliser une surrenalectomie associée à des métastasesectomies en cas de diagnostic pré-opératoire de PCM. Le rationnel est de réduire la production de catécholamines et de diminuer la masse tumorale en vue d'un traitement adjuvant. En cas de métastases hépatiques multiples, les techniques de chimio-embolisation, de cryoablation ou de radiofréquence ont montré leur efficacité [6,7].

La voie d'abord laparoscopique est limitée aux tumeurs sans envahissement local. En cas de PCM diagnostiqué secondairement, il n'a pas été observé de récurrence plus importante après laparoscopie, mais les effectifs des études sont faibles [3].

Radiothérapie métabolique à la MIBG

En cas de scintigraphie positive, la radiothérapie métabolique à la ¹³¹I-MIBG est indiquée comme traitement adjuvant. Elle donne des réponses tumorales variables (24 à 45 %), avec une faible toxicité. Une rémission de plus de 2 ans a été observée pour 25 à 30 % des patients. Les traitements combinés à la chimiothérapie semblent avoir une toxicité trop importante et ne peuvent être utilisés [6, 7].

En cas d'expression tumorale de récepteurs hormonaux à la somatostatine (25 % des cas), plusieurs analogues marqués de la somatostatine peuvent être proposés, dont le plus utilisé est le ¹¹¹In-pentetreotide. Leur efficacité reste controversée et inférieure à la ¹³¹I-MIBG [6, 7].

Chimiothérapie

Elle est indiquée en 1^{re} intention en cas de tumeur non opérable ou en cas d'échec de la radiothérapie métabolique. Le protocole de chimiothérapie le plus employé depuis 25 ans est une association cyclophosphamide-vincristine-dacarbazine (CVD) (hors AMM) dont les taux de réponse sont extrêmement variables. Le taux de réponse biologique varie en effet de 0 à 78 % et la réponse tumorale de 0 à 50 % [6, 7]. La réponse quand elle est présente est de courte durée (< 2 ans). Les données sur d'autres associations sont limitées.

Métastase surrenalienne

En cas de métastase surrenalienne métachrone et isolée, la surrenalectomie apporte un gain de survie, qui dépend évidemment de l'origine du cancer primitif. Toute tumeur confondue, la médiane de survie varie de 20 à 30 mois après surrenalectomie contre 6 à 8 mois sans [8]. En cas de métastase surrenalienne isolée d'un cancer pulmonaire non à petites cellules, il a été observé une médiane de survie de 31 mois après surrenalectomie contre 8 mois avec une chimiothérapie seule [37].

En ce qui concerne la voie d'abord, la laparoscopie a fait la preuve de son efficacité oncologique, en l'absence de marge de résection tumorale et d'effraction de la capsule tumorale [38].

Conclusion

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

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

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

CE QU'IL FAUT RETENIR

- La rapidité d'installation d'un syndrome endocrinien (Cushing, féminisation ou virilisation) est un signe de malignité ; 60 % des carcinomes corticosurrénaux sont sécrétants.
- Un diamètre > 6 cm, un aspect hétérogène, des limites irrégulières, une hyperdensité spontanée (> 20 UH) et un « wash-out » retardé sont des signes radiologiques de malignité.
- Le traitement chirurgical est le traitement de 1^{re} intention. La voie laparoscopique est possible en l'absence d'envahissement local.
- Pour le carcinome corticosurrénalien, les traitements adjuvants possibles sont le mitotane et la radiothérapie externe.
- Pour le phéochromocytome malin, le traitement adjuvant de 1^{re} intention est la radiothérapie métabolique à la MIBG.

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

Conflits d'intérêt

Aucun.

Références

- [1] Blake MA, Cronin CG, Boland GW. Adrenal imaging. *AJR Am J Roentgenol* 2010;194:1450-60.
- [2] Mansmann G, Lau J, Balk E, Rothberg M, Miyachi Y, Bornstein SR. The clinically inapparent adrenal mass : update in diagnosis and management. *Endocr Rev* 2004;25:309-340.
- [3] Sturgeon C, Kebebew E. Laparoscopic adrenalectomy for malignancy. *Surg Clin North Am* 2004;84:755-74.
- [4] Song JH, Chaudhry FS, Mayo-Smith WW. The incidental adrenal mass on CT : prevalence of adrenal disease in 1,049 consecutive adrenal masses in patients with no known malignancy. *AJR Am J Roentgenol* 2008;190:1163-8.
- [5] Allolio B, Fassnacht M. Clinical review : Adrenocortical carcinoma : clinical update. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:2027-37.
- [6] Scholz T, Eisenhofer G, Pacak K, Dralle H, Lehnert H. Clinical review : Current treatment of malignant pheochromocytoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:1217-25.
- [7] Chrisoulidou A, Kaltsas G, Ilias I, Grossman AB. The diagnosis and management of malignant pheochromocytoma and paraganglioma. *Endocr Relat Cancer* 2007;14:569-85.
- [8] Kim SH, Brennan MF, Russo P, Burt ME, Coit DG. The role of surgery in the treatment of clinically isolated adrenal metastasis. *Cancer* 1998;82:389-94.
- [9] Brunt LM, Moley JF. Adrenal incidentaloma. *World J Surg* 2001;25:905-13.
- [10] Ng L, Libertino JM. Adrenocortical carcinoma: diagnosis, evaluation and treatment. *J Urol* 2003;169:5-11.
- [11] NIH state-of-the-science statement on management of the clinically inapparent adrenal mass ("incidentaloma"). *NIH Consens State Sci Statements* 2002;19:1-25.
- [12] Sturgeon C, Shen WT, Clark OH, Duh QY, Kebebew E. Risk assessment in 457 adrenal cortical carcinomas : how much does tumor size predict the likelihood of malignancy ? *J Am Coll Surg* 2006;202:423-30.
- [13] Shen W.T., Sturgeon C., Clark O.H., Duh Q.Y., Kebebew E. Should pheochromocytoma size influence surgical approach ? A comparison of 90 malignant and 60 benign pheochromocytomas. *Surgery* 2004;136:1129-37.
- [14] Szolar DH, Korobkin M, Reittner P, Berghold A, Bauernhofer T, Trummer H, et al. Adrenocortical carcinomas and adrenal pheochromocytomas : mass and enhancement loss evaluation at delayed contrast-enhanced CT. *Radiology* 2005;234:479-85.
- [15] Slattery JM, Blake MA, Kalra MK, Misraji J, Sweeney AT, Copeland PM, et al. Adrenocortical carcinoma : contrast washout characteristics on CT. *AJR Am J Roentgenol* 2006;187:W21-4.
- [16] Honigschnabl S, Gallo S, Niederle B, Prager G, Kaserer K, Lechner G, et al. How accurate is MR imaging in characterisation of adrenal masses : update of a long-term study. *Eur J Radiol* 2002;41:113-22.
- [17] Tessonnier L, Sebag F, Palazzo FF, Colavolpe C, De Micco C, Mancini J, et al. Does 18F-FDG PET/CT add diagnostic accuracy in incidentally identified non-secreting adrenal tumours ? *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2008;35:2018-25.
- [18] Groussin L, Bonardel G, Silvera 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.
- [19] Ansquer C, Scigliano S, Mirallie E, Taieb D, Brunaud L, Sebag F, et al. (18) F-FDG PET/CT in the characterization and surgical decision concerning adrenal masses : a prospective multicentre evaluation. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2010;37:1669-78
- [20] Zettinig G, Mitterhauser M, Wadsak W, Becherer A, Pirich C, Vierhapper H, et al. Positron emission tomography imaging of adrenal masses : (18) F-fluorodeoxyglucose and the 11beta-hydroxylase tracer (11) C-metomidate. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2004;31:1224-30.

- [21] Fassnacht M, Allolio B. Clinical management of adrenocortical carcinoma. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2009;23:273-89.
- [22] Weiss LM. Comparative histologic study of 43 metastasizing and nonmetastasizing adrenocortical tumors. *Am J Surg Pathol* 1984;8:163-9.
- [23] Wachenfeld C, Beuschlein F, Zwermann O, Mora P, Fassnacht M, Allolio B, et al. Discerning malignancy in adrenocortical tumors : are molecular markers useful ? *Eur J Endocrinol* 2001;145:335-41.
- [24] Wu D, Tischler AS, Lloyd RV, DeLellis RA, de Krijger R, van Nederveen F, et al. Observer variation in the application of the Pheochromocytoma of the Adrenal Gland Scaled Score. *Am J Surg Pathol* 2009;33:599-608.
- [25] 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.
- [26] 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.
- [27] 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.
- [28] Schlamp A, Hallfeldt K, Mueller-Lisse U, Pfluger T, Reincke M. Recurrent adrenocortical carcinoma after laparoscopic resection. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2007;3:191-5;quiz 191 p following 195.
- [29] Chiche L, Dousset B, Kieffer E, Chapuis Y. Adrenocortical carcinoma extending into the inferior vena cava : presentation of a 15-patient series and review of the literature. *Surgery* 2006;139:15-27.
- [30] Henry JF, Sebag F, Iacobone M, Mirallie E. Results of laparoscopic adrenalectomy for large and potentially malignant tumors. *World J Surg* 2002;26:1043-7.
- [31] Porpiglia F, Fiori C, Daffara F, Zaggia B, Bollito E, Volante M, et al. Retrospective Evaluation of the Outcome of Open Versus Laparoscopic Adrenalectomy for Stage I and II Adrenocortical Cancer. *Eur Urol* 2010;57:873-8.
- [32] Polat B, Fassnacht M, Pfreundner L, Guckenberger M, Bratengeier K, Johanssen S, et al. Radiotherapy in adrenocortical carcinoma. *Cancer* 2009;115:2816-23.
- [33] Terzolo M, Angeli A, Fassnacht M, Daffara F, Tauchmanova L, Conton PA, et al. Adjuvant mitotane treatment for adrenocortical carcinoma. *N Engl J Med* 2007;356:2372-80.
- [34] 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.
- [35] Berruti A, Terzolo M, Sperone P, Pia A, Casa SD, Gross DJ, et al. Etoposide, doxorubicin and cisplatin plus mitotane in the treatment of advanced adrenocortical carcinoma : a large prospective phase II trial. *Endocr Relat Cancer* 2005;12:657-66.
- [36] Khan TS, Imam H, Juhlin C, Skogseid B, Grondal S, Tibblin S, et al. Streptozocin and o, p'DDD in the treatment of adrenocortical cancer patients : long-term survival in its adjuvant use. *Ann Oncol* 2000;11:1281-7.
- [37] Luketich JD, Burt ME. Does resection of adrenal metastases from non-small cell lung cancer improve survival ? *Ann Thorac Surg* 1996;62:1614-6.
- [38] Adler JT, Mack E, Chen H. Equal oncologic results for laparoscopic and open resection of adrenal metastases. *J Surg Res* 2007;140:159-64.