

Traitement par mitotane après chirurgie d'un carcinome corticosurrénalien : Facteurs liés à l'obtention d'un taux dans la zone thérapeutique.

J. Delageniere^{*a} (Mlle), P. Chaffanjon^b (Pr), M. Laramas^c (Dr), A. Seigneurin^d (Dr), N. Sturm^e (Pr), O. Chabre^a (Pr)
^a ENDOCRINOLOGIE, ^b CHIRURGIE ENDOCRINIENNE, ^c ONCOLOGIE, ^d SANTE PUBLIQUE, ^e ANATOMOPATHOLOGIE, CHU Grenoble, FRANCE

Introduction

Le carcinome corticosurrénalien (CCS) est une tumeur maligne primitive développée aux dépens de la corticosurrénale (1). C'est une tumeur rare (1 ou 2 cas par million et par an), avec deux pics de survenue, dans la première décennie et entre 40 et 50 ans.

Les meilleures chances de guérison sont obtenues par une exérèse complète dans les CCS encore localisées, (stade ENSAT 1 et 2, rares stades 3) par un chirurgien expérimenté. Les CCS avancés, localement et/ou métastatiques, le plus souvent non résecables, ont un pronostic sévère.

Le Mitotane, agent cytotoxique surrénalien, est le seul traitement qui a une efficacité thérapeutique reconnue dans le traitement du CCS avancé (non résecable, métastatique ou récidivant) et il y a des arguments en faveur de son intérêt comme traitement adjuvant. Ses mécanisme d'action biochimique sont mal connus, il a d'une part une action inhibitrice de la stéroïdogénèse, d'autre part une cytotoxicité dont le point d'impact serait mitochondrial. Selon le thesaurus du CCS 2014 (3), il est systématiquement recommandé en cas de risque élevé de récidive après chirurgie d'exérèse. Un protocole randomisé teste son intérêt en cas de risque modéré (protocole ADIUVO). L'efficacité du mitotane dépend de l'obtention d'une mitotanémie plasmatique à un taux supérieur à 14 mg/l. L'obtention et le maintien de ce taux se heurte d'une part à des problèmes de délai (2), d'autre part à des problèmes de tolérance notamment digestive et neurologique (80 % des patients traités) surtout lorsque le taux est > 20 mg/l, qui limite la posologie acceptable pour les patients.

L'objectif de notre étude est d'évaluer les facteurs liés à l'obtention d'un taux de mitotanémie dans la zone thérapeutique chez les patients traités par mitotane d'emblée ou après chirurgie d'un CCS afin de mieux comprendre le relation entre la dose de mitotane quotidienne, cumulative et les mitotanémies plasmatiques en comparant 2 schémas initiaux de mitotane : **forte dose ≥3g/j** (n=6) et **faible dose <3g/j** (n=19).

Matériels et méthode

Nous avons conduit une étude rétrospective monocentrique des 25 patients au CHU de Grenoble traités par mitotane pour un CCS du 01 Février 2007 au 01 avril 2017 (sur un total de 30 patients traités pour CCS).

Toutes les données ont été collectées sur les dossiers médicaux électroniques par la base de donnée CristalNet au CHU de Grenoble : âge et sexe du patient, âge au diagnostic, stade ENSAT, hypersécrétion hormonale, première ligne de traitement, dose de mitotane en g/jour, variation de l'IMC avant traitement et à 6 mois de traitement. La posologie du mitotane et la mitotanémie plasmatique ont été collectées par la base de donnée Lysosafe.

La proportion de patient atteignant une mitotanémie plasmatique dans l'objectif thérapeutique > 14 mg/dl au moins une fois durant la période de l'étude, le délai en jours pour l'obtenir et la dose cumulée de mitotane plasmatique pour atteindre l'objectif ont également été collectés.

Les patients éligibles avaient un diagnostic de CCS confirmé en anatomopathologie et ont été traités durant la période de l'étude par mitotane, soit en post opératoire (n=20) soit d'emblée (n=5).

Nous avons fait des analyses univariées. La survie globale (SG) correspondait au temps entre le diagnostic et le décès ou la dernière visite médicale (avant le 01 avril 2017) et la survie sans récurrence (SSR) correspondait au temps entre le diagnostic et la rechute après une rémission initiale ou entre le diagnostic et la dernière visite médicale (avant le 01 avril 2017) s'il n'y avait pas eu de récurrence. Aucun des patients stade ENSAT IV n'a été considéré en rémission car ils ont tous progressé et décédé sans rémission initiale ou maladie résiduelle. Pour les facteurs associés à l'atteinte d'une mitotanémie à l'objectif, la méthode de Kaplan Meier a été utilisée pour tenir compte du temps de suivi des patients. La durée médiane pour atteindre l'objectif thérapeutique de mitotane a été calculée par le test non paramétrique de Wilcoxon. Une différence était statistiquement significative si $p \leq 0.05$



carcinome corticosurrénalien (3)

Résultats

Les patients et les caractéristiques des tumeurs étaient similaires avec les données rapportées pour les CCS dans les autres études. L'âge médian des patients était de 58.1 ans, la plupart des patients étaient des femmes (68%) et avaient une tumeur sécrétante (68%). 52 % des patients avaient un stade tumoral avancé (ENSAT III, n=5 et ENSAT IV, n=8) et 48% un stade localisé (ENSAT I, n=4 et ENSAT II, n=8).

Un taux de mitotanémie ≥ 14 mg/l a été atteint au moins une fois pour 16 patients (64 %) avec délai médian de 113 jours (41–567 jours) et une dose médiane cumulée 376 g (77-2063.5g).

Les facteurs liés à l'obtention d'un taux thérapeutique de mitotane étaient le **caractère sécrétoire** (p=0.009) et l'utilisation du **schéma forte dose** (p=0.0063) (figure 1), qui permet d'atteindre ce taux avec un délai plus court (médiane 74.5 jours (41-92 jrs) vs 135 jours (44-567 jrs) (p = 0.034) (tableau 1), avec une dose cumulée équivalente (413.5 g vs 436.5g).

Le seul facteur lié à une meilleure survie globale et une survie sans récurrence était le stade ENSAT (p=0.0014 pour la survie globale et p=0.005 pour la survie sans récurrence).

Parmi les 3 patients de stade ENSAT I,II et III traités par forte dose aucun n'a récidivé, alors que 3 patients traités par faible dose ont récidivé (21%)(p=0.2181, différence non significative)

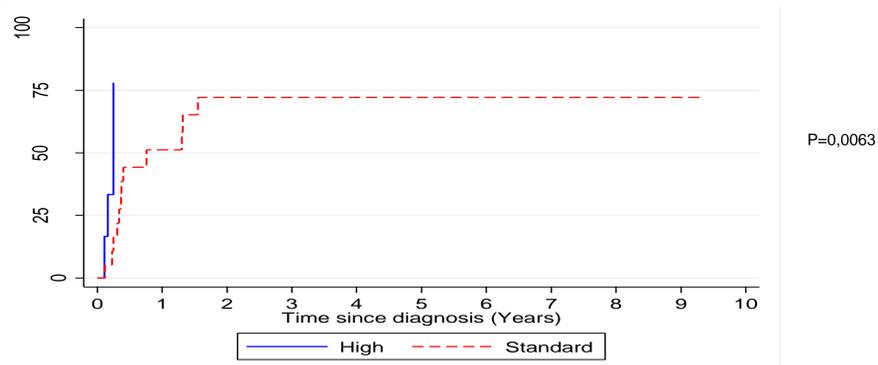


Figure 1. atteinte de l'objectif de mitotanémie en (%) en fonction du schéma d'introduction de mitotane (forte dose : ligne continue bleue, faible dose : ligne discontinue rouge) P value obtenu par un log-rank test.

schéma mitotane	Min (jrs)	25 ^{ème} percentile	50 ^{ème} percentile	75 ^{ème} percentile	max	
Forte dose > 3g/j	41	50	74,5*	91	92	*P=0,0034
Faible dose <3g/j	44	101,5	135*	377	567	

Tableau 1 : Délai nécessaire pour atteindre l'objectif de mitotanémie en fonction du schéma d'introduction du mitotane P value obtenu par un test non paramétrique de Wilcoxon

Discussion et Conclusion

Notre étude porte sur 25 patient avec un CCS traité par Mitotane au CHU de Grenoble sur une période de 10 ans.

Nous retrouvons que le caractère sécrétoire et l'utilisation du schéma initial de mitotane forte dose sont significativement liés à l'obtention d'un taux thérapeutique de mitotane. De plus l'utilisation d'une forte dose initiale de mitotane a permis d'atteindre plus rapidement le taux thérapeutique de mitotane. Nous n'avons pas trouvé d'association significative entre le schéma forte dose de mitotane et la survie globale ou la survie sans récurrence, peut être par manque de puissance due au faible effectif.

Nos résultats confirment que le schéma forte dose raccourcit le délai d'obtention d'un taux thérapeutique de mitotane, dont des études plus larges ont démontré le bénéfice.

La forte dose initiale de mitotane semble avoir un effet pronostic, qu'il faudrait démontrer en réalisant un essai randomisé plus large.

Références

- Kebebew E, Reiff E, Duh QY, Clark OH, McMillan A. Extent of disease at presentation and outcome for adrenocortical carcinoma: have we made progress? World J Surg 2006;30:872-8.
- Faggiano A, Leboulleux S, Young J, Schlumberger M, Baudin E. Rapidly progressing high o,p_DDD doses shorten the time required to reach the therapeutic threshold with an acceptable tolerance: preliminary results. Clin Endocrinol (Oxf). 2006;64(1):110-113
- Theasaurus corticosurrenalome, 2014, Réseau COMETE cancers de la surrénale