



**HAL**  
open science

# RCP moléculaire pour les patients porteurs de corticosurrénalome avancé : étude descriptive rétrospective multicentrique au sein du réseau ENDOCAN-COMETE

Simon Lemaire

► **To cite this version:**

Simon Lemaire. RCP moléculaire pour les patients porteurs de corticosurrénalome avancé : étude descriptive rétrospective multicentrique au sein du réseau ENDOCAN-COMETE. Endocrinologie et métabolisme. 2023. dumas-04432452

**HAL Id: dumas-04432452**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-04432452>**

Submitted on 1 Feb 2024

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Distributed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License

UNIVERSITE de PICARDIE JULES VERNE  
FACULTE de MEDECINE d'AMIENS

Année 2023

N°2023-145



RCP moléculaire pour les patients porteurs de  
corticosurrénalome avancé : étude descriptive  
rétrospective multicentrique au sein du réseau  
ENDOCAN-COMETE

Thèse pour le Doctorat en Médecine (Diplôme d'Etat)  
Spécialité : Endocrinologie-Diabétologie-Nutrition  
FST Cancérologie de l'Adulte

Présentée et soutenue publiquement le lundi 16 octobre 2023

Par Simon LEMAIRE

Président du jury : Monsieur le Professeur Jean-Daniel Lalau  
Membres du jury : Madame le Professeur Brigitte Gubler  
Madame le Docteur Ségolène Hescot  
Madame le Docteur Aline Houessinon  
Directrice de thèse : Madame le Docteur Ségolène Hescot



A mon maître et président du jury,

**Monsieur le Professeur Jean-Daniel LALAU**

**MD, PhD**

Professeur des Universités - Praticien Hospitalier (Nutrition)

Chef du service d'Endocrinologie, Maladies métaboliques et Nutrition

Pôle « Médico-chirurgical digestif, rénal, infectieux, médecine interne et  
endocrinologie » (D.R.I.M.E)

CHU Amiens Picardie

*Je vous remercie sincèrement d'avoir accepté mon invitation, ayant bien conscience que cela s'écarte de votre champ habituel d'intervention.*

*Cependant, je ne peux m'empêcher de penser que la nutrition et la cancérologie ont plus de similitudes que l'on ne pourrait croire au premier abord.*

*Elles associent humanité, empathie, confiance, éducation thérapeutique pour ne citer qu'elles.*

*Vous m'avez appris qu'au-delà d'être un médecin chercheur, il était également possible d'être titulaire d'un doctorat en philosophie avec toute l'humilité qui vous caractérise.*

*Ce genre de parcours force l'admiration et inspire la jeune génération dont je fais partie. Nous touchons là du doigt à mon sens, la « juste » transmission. Implicite, naturelle.*

*Je vous adresse, Professeur, mes plus sincères et amicales salutations.*

A mon maître,

**Madame le Professeur Brigitte GUBLER**

**MD, PhD**

Professeur des Universités - Praticien Hospitalier

Chef de service « Laboratoire d'Immunologie »

Chef de service « Laboratoire d'Oncobiologie moléculaire »

Pôle « Biologie et pharmacie »

CHU Amiens Picardie

*Vous me faites l'honneur de juger mon travail et je vous en remercie sincèrement.*

*J'aurais aimé avoir fait votre connaissance avant celui-ci.*

*J'espère que ce travail éveillera votre curiosité et vous apportera satisfaction.*

*Soyez assurée de mon profond respect.*

*Je vous renouvelle, Professeur, mes plus sincères remerciements.*

A mon maitre,

**Madame le Docteur Aline HOUESSINON**

**MD**

Praticien Hospitalier

Oncologie Médicale

CHU Amiens Picardie

*Je te remercie pour tout ce que tu m'as appris, pour ta patience, ta pédagogie, ta bienveillance, ton empathie, ta bonne humeur.*

*J'ai énormément appris à ton contact, aussi bien sur le plan thérapeutique qu'humainement.*

*Silencieux à tes côtés, j'ai observé avec la plus grande attention ta façon d'annoncer les pires nouvelles avec la plus grande des douceurs.*

*J'aime à penser que dans cette spécialité unique, nous travaillons entre le monde des vivants et celui des défunts. L'empathie, la bienveillance, l'humanité sont des qualités qui me semblent encore plus essentielles dans notre spécialité.*

*Je dis « notre » car je ne peux me résoudre à faire machine arrière après y avoir « goûté ». Je te remercie pleinement d'avoir participé à mon éveil. Jamais, je ne m'étais réveillé aussi heureux d'aller travailler malgré la charge importante de travail.*

*Cela a participé à mon bonheur personnel, cela me nourrit encore, je t'en remercie du fond du cœur.*

*A bientôt.*

A mon maitre et directrice de thèse,

**Monsieur le Docteur Ségolène HESCOT**

**MD, PhD**

Praticien Hospitalier

D3i - UIC

Institut Curie, Paris et Saint-Cloud

*Je te remercie de ton soutien sans faille dans cette aventure qui a débuté depuis un peu moins d'une année.*

*Nous ne nous connaissons pas personnellement mais cela ne t'a pas empêché de m'accueillir à bras ouverts dans ce qui est ton projet.*

*Je ne me suis jamais senti en insécurité tout au long de ces derniers mois et tes propos n'ont été que rassurant. Travailler avec toi a été un réel plaisir.*

*Ton parcours forge le respect et l'admiration. Ton parcours d'Onco-Endocrinologue est une véritable source d'inspiration pour moi.*

*Je te renouvelle mes plus sincères remerciements et ma plus grande gratitude.*

*Je les adresse également à Grégoire sans qui ce projet n'aurait pu aboutir et qui a pris de son temps pour le mener à bien malgré les échéances à venir.*

*J'espère avoir la chance de pouvoir à nouveau travailler avec vous.*

*A bientôt.*

# Remerciements

## *Professionnels*

*Avant toute chose, je souhaite remercier profondément l'ensemble des équipes paramédicales avec qui j'ai eu la chance de travailler. Votre sourire, votre bienveillance, votre humanité m'ont marqué. Je me suis surpris régulièrement à vous observer avec attention dans ces moments d'une immense humanité et ce dans une société de plus en plus individualiste.*

*Vous faites un travail formidable, je vous dédie le mien.*

***Professeur Desailoud**, je vous remercie de votre soutien indéfectible dans mon souhait de me former en Oncologie malgré mon éloignement progressif de ma spécialité initiale.*

***A la GR Team (L'Olympe de l'Oncologie Endocrinienne)**, quel bonheur fut mien de côtoyer les dieux de la cancérologie endocrinienne que vous êtes. Vous êtes tous si humbles, si accueillant, si brillant. J'ai tant appris à vos côtés. Je suis ravi à l'idée de savoir que nous ayons encore des projets à venir et que je sois bientôt de retour à Gustave Roussy, parmi vous. A bientôt !*

***A la Team Oncologie d'Amiens**, me lever chaque matin pour venir travailler dans le service fut un pur bonheur et je vous en remercie profondément. J'ai découvert une équipe incroyable où règne la bienveillance, l'humanité, la rigueur. Vous m'avez guidé dans l'apprentissage de cette incroyable spécialité. Je me suis senti à chaque instant en confiance. Ce semestre a vraisemblablement modifié toute ma carrière et vie à venir. Cela n'a pas de prix, un immense merci à mes « maitres ».*

***A la Team Oncologie de Compiègne**, i miei amici italiani. Che gioia venire a lavorare con te ogni giorno. Compiègne non sarebbe la stessa senza la tua umanità, il tuo buon umore e la luce che irradia. Ho adorato il mio semestre con te, spero che avremo l'opportunità di lavorare di nuovo insieme. Un immense merci à toi Candice ! Je te laisse traduire mes propos ci-dessus, ils te concernent bien évidemment aussi !*

*الطويله م ناق شات نا سأف ت قد م نصور ال دراسي ال فصل هذا على جزير لا شكرا  
الأف ضل بأكملها ولا عاثر لك لك أت م نى*



*A l'équipe de Médecine Nucléaire, je vous remercie de m'avoir accueilli avec tant de bienveillance dans ce monde qui m'était inconnu. J'ai beaucoup appris dans un domaine qui m'était complètement nouveau. Merci de votre bienveillance à mon égard. A bientôt Romain dans ta région !*

*A l'équipe de Radiothérapie, mon premier semestre d'oncologie a été un réel plaisir à vos côtés. Je n'avais jamais vu autant de boîtes de chocolats à Noël, preuve que les patients savent reconnaître l'importance fondamentale de votre spécialité souvent méconnue de nos confrères !*

*Aux équipes d'Endocrinologie, je vous remercie de m'avoir initié, formé à ma spécialité.*

*A mes co-internes, je ne peux tous vous citer. J'ai eu avec certains d'entre vous de longues discussions, de mûres réflexions sur des sujets primordiaux. Que serait la vie sans ces moments de grande humanité. Je vous remercie, vous saurez vous reconnaître.*

*Enfin, ces remerciements se tournent vers le futur,*

*Au Professeur Tabarin et au Docteur Haissaguerre (CHU Bordeaux), je vous remercie profondément de m'avoir retenu pour faire partie de votre équipe en tant qu'Assistant-Chef de clinique. J'ai tant hâte de commencer à travailler avec vous. A bientôt en Gironde.*

# Remerciements

## *Personnels*

*A ma famille de sang (et de cœur, bien entendu !),*

*A **ma tendre mère**, qui m'a porté avec amour en son sein et me permet de vivre chaque jour de cette vie qui est mienne. Je demeure ton poussin à jamais.*

*A **mon tendre père**, mon soutien infailible, qui n'a eu cesse de m'accompagner dans ma vie, mes projets et ces longues études qui ont été également les siennes.*

*A ma **chère sœur**, avec qui nous avons passé bien des épreuves ensemble et sommes liés à jamais tant par le sang que par le cœur. Tu es une merveille.*

*A mes **grands-parents maternels** dont ta bonne humeur et ton rire, Mamie, embellissent la grisaille de la Picardie et réchauffent mon cœur. Je pense à toi Papi, tu nous manques.*

*A mes **grands-parents paternels**, je vous remercie de toutes les choses que vous nous avez transmises et continuez de transmettre. Merci d'avoir toujours été là pour nous.*

*A ma famille de cœur,*

*A toi **ma moitié**, mon étoile du berger. Une si belle alchimie nous unit. Je te remercie de m'accompagner chaque jour dans cette vie qui est désormais nôtre. Tu es ma richesse.*

*A toi **ma belle-Maman**, je te remercie de m'avoir adopté comme j'étais et de veiller sur moi à chaque instant. Je te confie mon héros, mon papa.*

*A toi **mon beau-Papa**, je te remercie de prendre soin de ma maman et de ta gentillesse. Cela n'a pas de prix, elle est la prunelle de mes yeux.*

*A mon **beau-frère**, mon coco, je te remercie de faire partie de ma vie et de veiller sur ma petite sœur adorée. Tu es le frère que je n'ai jamais eu.*

*A **Camille**, je suis tant heureux de t'avoir comme demi-sœur. Merci de ta gentillesse, merci de ta présence auprès de nous.*

*A **Patrick**, mi di aou merci dé out gentillesse, mi apprécie vrémen koz ek ou de tout' bon nafer. Oula accueil a mwin dan out kaze, dan out famille, mi di aou un gran gran merci.*

*A l'ensemble du **reste de ma famille** que je ne peux citer entièrement, vous avez participé à la construction de ce que je suis aujourd'hui, je vous en remercie.*

*A **vous tous**, vous demeurez des exemples pour moi et je vous remercie de me guider à travers l'incertitude de la vie.*

# Sommaire

<b><u>1.0 Introduction</u></b> .....	13
<b><u>Partie 1 : Le corticosurréalome</u></b>	
a. Définitions et diagnostic.....	13
b. Pronostic.....	14
c. Prise en charge.....	15
<b><u>Partie 2 Caractérisation moléculaire des tumeurs et traitements ciblés en Oncologie : la médecine de précision</u></b>	
a. Médecine de précision en oncologie.....	19
b. Caractérisation moléculaire des CS.....	21
<b><u>2.0 Objectifs, Matériels et méthodes</u></b>	
2.1 Objectifs de l'étude.....	23
a. Objectif principal	
b. Objectifs secondaires	
c. Patients	
2.2 Méthodes.....	24
2.3 Statistiques.....	24
<b><u>3.0 Résultats</u></b>	
3.1 Caractéristiques cliniques.....	25
3.2 Caractéristiques moléculaires.....	30
3.3 Bénéfice clinique de la médecine personnalisée.....	31
3.4 Comparaison profil survie long / profil survie courte. ....	34
<b><u>4.0 Discussion</u></b> .....	35
<b><u>5.0 Conclusion</u></b> .....	38
<b><u>6.0 Bibliographie</u></b> .....	39

# Table des figures

<b>Figure 1.</b> Organigramme de la prise en charge des CS avancées.....	16
<b>Figure 2.</b> Stratification pronostique (survie globale) des CS stade 3-4 non résécables .....	18
<b>Figure 3.</b> Représentation sous forme de pyramide de l'échelle ESCAT.....	21
<b>Figure 4.</b> Flow chart de l'étude.....	25
<b>Figure 5.</b> Médiane de survie globale .....	26
<b>Figure 6.</b> Médiane de survie sans récidence de la population.....	26
<b>Figure 7.</b> Médiane de survie sans progression chez les patients traités en L1 métastatique...	29
<b>Figure 8.</b> Diagramme des séquences thérapeutiques et des durées par patient, annoté pour le motif d'arrêt de la thérapie ciblée et la présence d'un évènement clinique à type de décès à la date de la dernière nouvelle.....	33

# Liste des tableaux

<b>Tableau 1.</b> Stades TNM ENSAT-UICC 8 <sup>e</sup> édition.....	15
<b>Tableau 2.</b> Caractéristiques de la population.....	27
<b>Tableau 3.</b> Traitements en première ligne métastatique.....	26
<b>Tableau 4.</b> Résumé des anomalies moléculaires retrouvées dans la population totale.....	31
<b>Tableau 5.</b> Caractéristiques des patients ayant bénéficié d'une TCAM.....	32
<b>Tableau 6.</b> Caractéristiques des profils survie courte et survie longue.....	34

# Liste des abréviations

CS : Corticosurréalome  
CGH : *Comparative genomic hybridization*  
EGFR : *Epidermal growth factor receptor*  
ENSAT : *European Network for the Study of Adrenal Tumours*  
ESCAT : *ESMO Scale for Clinical Actionability of molecular Targets*  
ESMO : *European Society for Medical Oncology*  
HER : *Human epidermal growth factor receptor*  
FDA : *Food and Drug Administration*  
MGMT : *O6-Méthyle Guanine Méthyle Transférase*  
MMR : *MisMatch Repair*  
MSI : Instabilité des microsatellites  
MSS : Stabilité des microsatellites  
NGS : *Next-generation sequencing*  
ORR : *Objective Response Rate*  
PD-1 : *Programmed death-1*  
PD-L1 : *PD ligand-1*  
PM : Profil moléculaire  
RCP : Réunion de concertation pluridisciplinaire  
RECIST : *Response Evaluation Criteria in Solid Tumours*  
SG : Survie globale  
SSP : Survie sans progression  
TCGA : *The Cancer Genome Atlas*  
TDM : Tomodensitométrie  
TEP : Tomographie par émission de positon  
TCAM : Thérapie ciblée sur anomalie moléculaire  
TMB : *Tumor mutation burden*  
TNM : *Tumor Node Metastasis*  
UICC : Union international contre le cancer

# 1. Introduction

---

## Partie 1 : Le corticosurréalome

### a. Définitions et diagnostic

Le carcinome corticosurrénalien ou corticosurréalome (CS) est une tumeur maligne rare développée au dépend de la corticosurrénale (0,5-2 cas par million et par an). Pratiquement toujours sporadique (exceptionnellement héréditaire : syndrome de Li-Fraumeni, néoplasie endocrinienne multiple de type 1 [NEM 1], syndrome de Gardner, syndrome de Lynch), il présente deux pics de survenue : dans la première décennie et entre 40-50 ans. Il est plus fréquent chez la femme (rapport 1,5)<sup>1</sup>. Ses principaux modes de découverte sont : l'hypersécrétion hormonale (40-74% des cas), le syndrome tumoral (40-60% des cas) et la découverte fortuite (10-20% des cas). Rarement, il peut s'agir d'un syndrome paranéoplasique (fièvre, altération de l'état général, hypoglycémie).

Le bilan pré-thérapeutique doit être réalisé dans un délai court de moins d'un mois. Il recherche particulièrement la présence de signes cliniques et biologiques d'hypersécrétion de stéroïdes (syndrome de Cushing, hypertension artérielle, hirsutisme, troubles du cycle menstruel). Une imagerie initiale par tomodensitométrie (TDM) thoraco-abdomino-pelvienne injectée est préconisée ; qui pourra être complétée par une TEP au 18F-FDG (systématique avant chirurgie) et/ou une IRM abdominale. La biopsie percutanée n'est pas recommandée en première intention mais pourra être discutée en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) ENDOCAN-COMETE notamment en cas de doute diagnostique<sup>2</sup>.

Le diagnostic de CS est confirmé en analyse anatomopathologique via l'étude immunohistochimique du steroidogenic factor 1 (SF1+ : marqueur le plus spécifique de la corticosurrénale). Une relecture des CS par un pathologiste référent du réseau ENDOCAN-COMETE est recommandée

Pour les formes localisées, l'évaluation histopronostique repose sur de nombreux scores multiparamétriques. Le score le plus utilisé est le score de Weiss reposant sur neuf critères, basés sur des caractéristiques architecturales, nucléaires, d'invasivité tumorale et la présence de mitoses atypiques. Le CS est défini par un score de Weiss  $\geq 3$ <sup>3</sup>. Le Ki-67 est un biomarqueur majeur et doit figurer dans le compte rendu anatomopathologique type<sup>2</sup>. La majorité des CS ont un Ki-67  $> 5\%$ .

## b. Pronostic

Le pronostic du CS est sombre avec une survie globale médiane de 3,2 ans<sup>4</sup> et une survie des formes métastatiques inférieure à 15% à 5 ans<sup>5</sup>. Au diagnostic, la classification pronostique repose sur le stade TNM (taille tumorale, extension locale, ganglionnaire et vasculaire, puis métastatique à distance) et sur quatre autres critères regroupés sous l'acronyme GRAS : grade (Weiss > 6 et/ou Ki67  $\geq$  20%) (G), statut de résection du primitif (R), âge du patient (A), présence de syndrome tumoral ou sécrétoire initial (S)<sup>5</sup>.

Le stade TNM regroupé en stades UICC huitième édition (Tableau 1) est un facteur pronostic majeur de rechute et de survie des CS.

L'index de prolifération Ki-67 est un biomarqueur pronostic majeur. Majoritairement supérieur à 5% dans les ACC, il est évalué par immunohistochimie avec l'anticorps MIB1 dans les « hot spots » et sa valeur oriente l'indication à un traitement adjuvant. Dans les CS localement avancés et métastatiques, un Ki-67  $\geq$  20% est associé à une réduction de la survie globale (médiane de survie globale à 180,5 mois pour Ki-67 < 10% versus 42,0 mois pour Ki-67  $\geq$  20%)<sup>6</sup>.

Le statut de résection de la tumeur primitive est un autre facteur pronostic majeur et doit être complet (R0) dès que cela est possible<sup>7</sup>. L'âge<sup>5</sup> et l'hypercortisolisme<sup>8</sup> constituent également des facteurs péjoratifs.

De nouveaux critères pronostiques sont apparus plus récemment dont l'invasion capsulaire dans une étude comportant 148 patients atteints de CS localisés opérés R0 ou R1<sup>9</sup> ou encore l'importance d'un nombre minimum de ganglions analysés a été rapportée<sup>10</sup>.

STADE ENSAT	DEFINITION
I	T1, N0, M0
II	T2, N0, M0
III	T1-T2, N1, M0 T3-T4, N0, M0
IV	T1-T4, N0-N1, M1
<b>T</b>	
T1	≤ 5 cm
T2	> 5 cm
T3	Infiltration du tissu adipeux
T4	Envahissement des organes adjacents, veine rénale et/ou veine cave
<b>N</b>	
N0	Absence d'invasion des ganglions locorégionaux
N1	Invasion des ganglions locorégionaux
<b>M</b>	
M0	Absence de métastases à distance
M1	Métastases à distance

Tableau 1 Stades TNM ENSAT-UICC 8<sup>e</sup> édition<sup>11</sup>.

### c. Prise en charge

A ce jour, la chirurgie constitue le seul traitement curatif des formes localisées. Elle doit être, dans la mesure du possible, une exérèse complète sans effraction tumorale (R0) réalisée en centre expert<sup>7</sup>. Le risque de rechute est établi selon le stade, le statut de résection, le Ki-67, et l'envahissement ganglionnaire stratifié en trois catégories : faible (10%), intermédiaire (30-50%) et élevé (50-70%). La stratification pronostique (survie globale) des CS non résécables différencie les CS de pronostic intermédiaire (survie estimée à 5 ans de 15-50%), des CS de pronostic sévère (survie estimée à 5 ans, 0-15%) en utilisant les paramètres GRAS, le stade, le nombre d'organes atteints (figure 2).

Dans les formes localisées opérées à risque intermédiaire ou élevé de récurrence, un traitement adjuvant par Mitotane est systématiquement recommandé. Une radiothérapie et/ou une chimiothérapie à base de platine pourront y être associées en fonction respectivement du statut de résection et/ou d'un Ki-67 ≥ 20%. Pour les formes localisées opérées à faible risque de récurrence, le traitement adjuvant par Mitotane n'a pas démontré de bénéfices cliniques dans



une récente étude multicentrique prospective (ADIUVO) incluant 91 CS<sup>12</sup>. Une étude prospective (ADIUVO-2) est en cours afin d'évaluer le bénéfice d'ajouter une chimiothérapie à base de platine au Mitotane chez les patients atteints de CS à haut risque de récurrence.

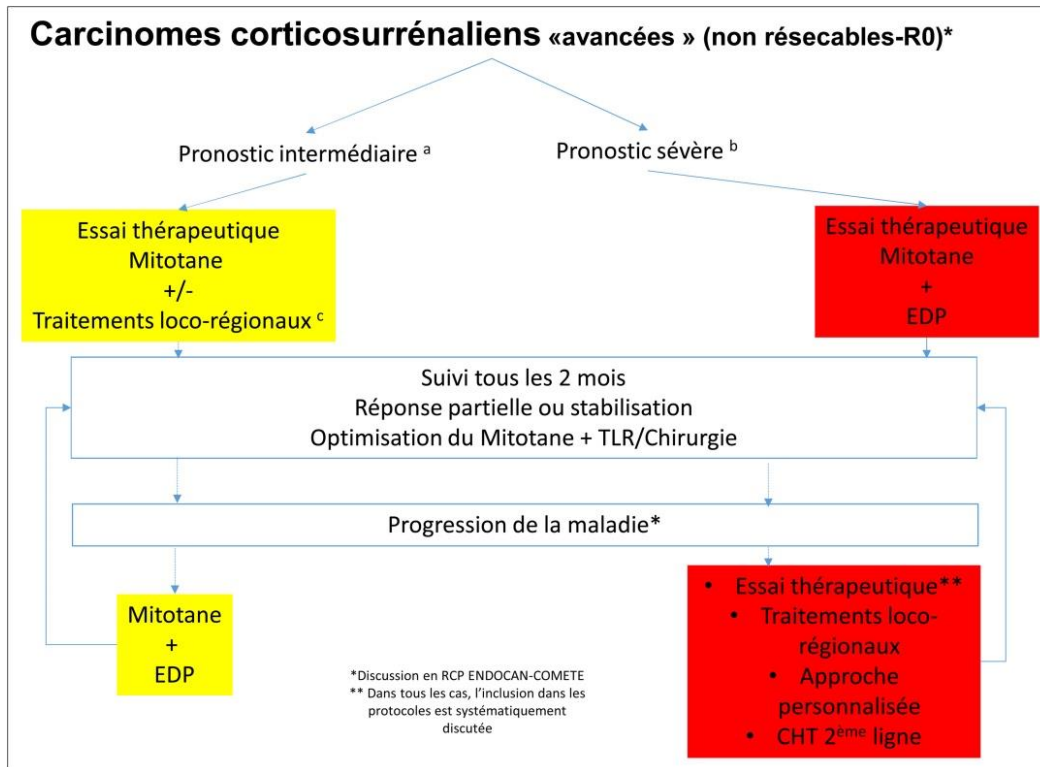


Figure 1 Organigramme de la prise en charge des formes avancées – Recommandations conjointes du réseau ENDOCAN-COMETE, de l'Association francophone de chirurgie endocrinienne et de la Société française d'urologie pour la prise en charge du carcinome corticosurrénalien (2023).

Dans les formes métastatiques, en cas de faible volume, le Mitotane peut être associé à des traitements locorégionaux. En cas de volume tumoral plus important, la première ligne systémique validée est le Mitotane associé à une chimiothérapie à base de platine avec survie sans progression était de 5,0 mois dans l'essai FIRM-ACT<sup>13</sup>. Cet essai thérapeutique de phase III publié en 2012 et incluant 304 patients avec CS avancé et/ou métastatique a comparé l'Etoposide, Doxorubicine, Cisplatine + Mitotane (EDP-M) au Streptozocine + Mitotane (Sz-M) sans que l'objectif principal d'amélioration de la survie n'ait été atteint (14,8 versus 12,0 mois,  $p = 0.07$ ). Cependant, un meilleur taux de réponse (23 % versus 9 %) et une meilleure survie sans progression (5 mois versus 2,1 mois,  $p < 0.001$ ) ont été obtenus avec l'EDP-M comparativement au Sz-M.

En cas d'impossibilité de réaliser la combinaison EDP-M, les associations Mitotane + Cisplatine, Etoposide (EP-M) ou Mitotane + Cisplatine seul (M-C) demeurent des options. Il est également communément admis que le Carboplatine peut remplacer le Cisplatine en cas d'insuffisance rénale ou cardiaque.

Il est important de souligner que seul le Mitotane possède l'AMM dans les CS localement avancés et/ou métastatiques avec un taux de réponse de 13-35% dans des séries rétrospectives et quatre études prospectives<sup>14</sup>. Ce médicament ancien, dérivé d'un insecticide et aux propriétés anti-tumorales et anti-sécrétoires, nécessite une surveillance accrue du fait de ses effets secondaires, de son index thérapeutique étroit et de son pouvoir d'inducteur enzymatique via le CYP3A4. Un taux de réponse plus élevé et une survie plus prolongée ont été observés dans une fenêtre cible de mitotanémie comprise entre 14 et 20 mg/L<sup>14</sup> bien que des données récentes suggèrent une réponse objective pour un taux minimum de 10 mg/L<sup>15</sup>. Ces dernières semblent également suggérer l'importance d'un maintien d'une mitotanémie à un taux minimum de 10 à 14 mg/L pendant au moins dix mois<sup>14</sup>.

En seconde ligne, compte-tenu de l'absence de traitement validé, la reprise d'une chimiothérapie par sels de platine peut être discutée selon la sensibilité (maladie considérée sensible si la reprise évolutive survient à plus de 6 mois d'un traitement antérieur par sels de platine). L'optimisation de la mitotanémie peut également être une option, tout comme le recours à des thérapies locorégionales ou l'inclusion dans des essais cliniques. Ces décisions seront discutées en réunion de concertation pluridisciplinaire ENDOCAN-COMETE.

Le recrutement de ces patients dans des essais cliniques ouverts doit être une priorité. En l'absence de ceux-ci, plusieurs combinaisons de chimiothérapies de seconde ligne ont été étudiées comme la combinaison Gemcitabine + 5Fluoro-uracile ou Capécitabine ou Streptozocine mais avec un taux de réponse objective de 5% et une survie sans progression médiane entre deux et trois mois<sup>16</sup>. Le Temozolomide a montré des résultats intéressants dans une étude rétrospective portant sur 28 patients atteints de CS métastatiques et plus particulièrement chez les patients présentant une hyperméthylation du gène *O6-méthylguanine-ADN méthyltransférase (MGMT)*. La survie globale médiane était de 7,2 mois et une stabilisation fut obtenue chez 10 patients<sup>17</sup>. Ainsi, en cas de déficit de la MGMT, et en l'absence d'essai clinique, les dernières recommandations françaises sur le CS préconise son utilisation en seconde ligne<sup>2</sup>.

Plusieurs autres options ont été étudiées ou sont en cours d'étude comme l'utilisation du Cabozantinib (inhibiteur de tyrosine kinase multi-cible) ayant montré 18% de réponse objective mais une survie sans progression courte de 4 mois dans une étude rétrospective<sup>18</sup>.

Des études ont également évalué les inhibiteurs de points de contrôle immunitaires avec des résultats disparates : taux de réponses de 6 à 23% et médianes de survie sans progression inférieures à 3 mois<sup>19</sup>. Une stimulation immunitaire par vaccin est en cours de développement avec des résultats préliminaires montrant une réponse objective de 12%, 36% de contrôle tumoral mais une médiane de survie sans progression de 1,9 mois<sup>20</sup>.

L'essor de la génomique ayant donné lieu à la découverte de nouvelles cibles moléculaires, le screening moléculaire de ces patients constitue une nouvelle option et avec lui, la possibilité d'un traitement potentiellement ciblé. Cela s'effectue déjà en routine clinique avec la recherche d'un statut microsatellite instable (MSI) pouvant donner lieu à une inclusion dans un protocole d'immunothérapie, bien que ce statut MSI soit retrouvé chez moins de 5 % des patients.

La prise en charge du CS est résumée dans la figure 1, issue des dernières recommandations nationales du réseau ENDOCAN-COMETE.

<b>Pronostic intermédiaire</b>	<b>Pronostic sévère</b>
Stade 3 non résecable ou N1  Stade 4 + Nombre d'organes tumoraux incluant N et primitif $\leq 2$	Stade 4 + Nombre d'organes atteints $\geq 3$
Paramètres GRAS favorables : - R0 primitif - Ki 67 < 20 % - Weiss $\leq 6$ - Absence de symptômes. - Âge < 50 ans	Paramètres GRAS défavorables : - Primitif non résecable ou - Ki > 20 % ou - Weiss > 6 - CS symptomatique (hypersécrétion hormonale ou syndrome tumoral) - Âge $\geq 50$ ans.

**Figure 2 Stratification pronostique (survie globale) des CCS stade 3-4 non résecables – D'après les recommandations conjointes du réseau ENDOCAN-COMETE, de l'Association francophone de chirurgie endocrinienne et de la Société française d'urologie pour la prise en charge du carcinome corticosurrénalien (2023).**

## Partie 2 Caractérisation moléculaire des tumeurs et traitements ciblés en Oncologie : la médecine de précision

### a. Médecine de précision en oncologie

Les récents progrès en génomique ont mis en évidence des altérations moléculaires comme drivers de l'oncogenèse. Dans les années 2000, la première thérapie ciblée d'une tumeur solide est commercialisée avec des résultats remarquables : le Trastuzumab ciblant le *Human epidermal growth factor receptor* (HER2) dans le carcinome mammaire. HER2 est un gène codant pour des protéines constitutives d'un récepteur des facteurs épidermiques de croissance cellulaire (EGFR). Il est surexprimé dans 25 à 30 % des carcinomes mammaires et est corrélé à une forme plus agressive de la maladie. Le Trastuzumab est un anticorps monoclonal humanisé dirigé contre le domaine extra-cellulaire de la protéine HER2. Un essai de phase III a enrôlé 469 patientes atteintes d'un cancer mammaire métastatique sur-exprimant HER2 et a comparé le bénéfice d'ajouter un anti-HER2 (Trastuzumab) à une chimiothérapie par Doxorubicine + Cyclophosphamide ou Paclitaxel en cas de chimiothérapie antérieure par anthracyclines. La médiane de temps avant progression tumorale (un des objectifs principaux) était de 7,4 mois dans le bras chimiothérapie + Trastuzumab contre 4,6 mois dans le bras chimiothérapie seule ( $p < 0.001$ ). Le risque de mortalité était réduit de 18 à 20 % dans le bras avec Trastuzumab<sup>21</sup>.

Depuis, de nombreuses thérapies ciblées ont été développées et sont utilisées en pratique clinique (médecine dite de « précision »). Pour exemple, le Vemurafenib, un inhibiteur de BRAF et le Trametinib, un inhibiteur de MEK, sont recommandés en association en première intention chez les patients atteints d'un mélanome non résecable / métastatique porteur d'une mutation BRAF V600<sup>22</sup>. Pour autre exemple, l'Alectinib est un inhibiteur de protéine kinase ciblant le gène *anaplastic lymphome kinase* (ALK)<sup>23</sup>. Il est indiqué en première ligne chez des patients adultes ayant un cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) métastatique avec réarrangement de ALK.

Bien que l'activité anti-tumorale, lorsqu'elle est démontrée pour un type de cancer défini, donne accès à la molécule uniquement pour ce type de cancer, des réponses peuvent être observées dans d'autres types de cancers avec la même cible. Ainsi la molécule peut voir s'étendre son accès à d'autres tumeurs. Le Cetuximab est un anticorps monoclonal ciblant l'EGFR. Son bénéfice clinique a été démontré initialement dans le cancer colorectal métastatique<sup>24</sup> avant de l'être dans les cancers localement avancés de la tête et du cou<sup>25</sup>. Le 23

mai 2017, la Food and Drug Administration (FDA) aux Etats-Unis a accordé au Pembrolizumab la première approbation sur une indication moléculaire, indépendante du site tumoral et dite agnostique, basée sur les données de 149 patients atteints de cancers avec défaut de réparation des mésappariements de l'ADN (dMMR) ou instabilité microsatellitaire élevée (MSI-H)<sup>26</sup>.

Une étude pancancer du génome entier de tumeurs métastatiques a révélé une altération des drivers oncogéniques dans plus de 98 % des échantillons<sup>27</sup>. Une autre étude portant sur 5954 patients a retrouvé une altération actionnable chez 37,6% des patients bien que seuls 17,8% n'aient pu être éligibles à un essai clinique ou molécule approuvée par la FDA<sup>28</sup>. Cette attrition fut également constatée dans une autre étude avec 6 % des patients ayant reçu une thérapie basée sur le profil moléculaire, après RCP moléculaire<sup>29</sup>. Plusieurs études prospectives ont tenté d'évaluer dans de nombreuses tumeurs solides la faisabilité et le bénéfice clinique obtenu d'un séquençage en routine clinique avec des résultats discordants. En effet, une étude pan cancer prospective a inclus 1035 patients dont 843 (89%) ont obtenu un panel moléculaire et 199 un traitement ciblé sur une cible actionnable (sur 411 patients). Trente-trois pourcents des patients ont bénéficié d'une amélioration de leur survie sans progression (SSP) comparativement au traitement précédent<sup>30</sup>. A l'inverse, une autre étude prospective multicentrique randomisée portant sur 741 patients atteints de tout type de tumeur avancée n'a montré aucune amélioration sur la SSP d'une telle approche<sup>31</sup>.

Dans le même temps, dans une tentative d'harmonisation des pratiques, est apparue une classification de hiérarchisation des mutations tumorales en fonction de leur intérêt clinique, proposée par la société européenne d'oncologie médicale (ESMO), l'échelle ESCAT (ESCAT pour Scale of Clinical Actionability for molecular Targets) (figure 2)<sup>32</sup>.

Les altérations moléculaires touchant PIK3CA, la famille ERBB, PTEN, FGFR1, EGFR, RAS, MET sont parmi les plus fréquemment retrouvées<sup>29-31,33</sup>.

Les ESCAT 1 les plus fréquentes sont notamment HER2 dans le carcinome mammaire (ex. Trastuzumab), BRCA1/2 dans le carcinome mammaire et ovarien (ex. Olaparib), EGFR, ROS1/ALK dans le cancer bronchiques non à petites cellules (ex. Cetuximab / ex. Crizotinib), BRAF dans le mélanome métastatique (ex. Vemurafenib), PD1 dans de multiples cancers (ex. Pembrolizumab)<sup>32</sup>.

# ESCAT

## ESMO Scale for Clinical Actionability of Molecular Targets



Figure 3 Représentation sous forme de pyramide de l'échelle clinique d'actionnabilité des cibles moléculaires (ESCAT) proposée par la Société Européenne d'Oncologie Médicale (ESMO).

### b. Caractérisation moléculaire des CS

Lors de la dernière décennie, des progrès ont été réalisés dans la caractérisation génomique et génétique du CS. Deux études approfondies à grande échelle ont confirmé les trois altérations connues principales du CS : la surexpression de l'*insulin-like growth factor 2 (IGF2)* survenant dans la majorité des tumeurs, l'altération des voies p53 et Wnt<sup>34</sup>. De potentiels nouveaux drivers ont été également identifiés comme *ZNRF3*, *RPL22*, *CCNE1* et *TERF2* sans qu'ils ne soient ciblables à l'heure actuelle. Dans une étude portant sur l'analyse génomique de 364 CS, 38% des tumeurs portaient des altérations dans les gènes impliqués dans la modification des histones, 21% dans l'allongement des télomères, 21% dans le complexe *SWI / SNF* (nucléosome). Les gènes suppresseurs de tumeurs et la voie de signalisation *Wnt* étaient mutés dans 51% des tumeurs. Treize pourcents avaient une altération génomique des gènes impliqués dans la voie de mésappariements de l'ADN (MMR). Dans cette même étude, de nouvelles altérations ont été observées : *IL7R*, *LRPIB*, *FRS2*. Au total, 58,5% des CS présentaient au moins une altération génomique potentiellement exploitable<sup>35</sup>.

Ce chiffre grimpe à 67% dans une étude portant sur des analyses in silico via le TCGA de 1060 thérapies et 375 gènes. Les altérations concernaient *TP53* (20%), *BRD9* (13%), *TERT* (13%), *CTNNB1* (13%), *CDK4* (7%) et *MDM2* (7%). Dans les CS de stade IV, les mutations de *TP53* et la mutation gain de fonction de *CTNNB1* étaient plus fréquentes que dans les CS non métastatiques (47% versus 13%, 24% versus 11% respectivement)<sup>36</sup>.

Malgré la présence de cibles moléculaires, les bénéfices obtenus des quelques études avec thérapies ciblées sur la survie globale (SG) et/ou la survie sans progression (SSP) n'ont pas été aussi importants qu'espérés mais surtout, les principales voies moléculaires altérées ne bénéficient pas de traitement efficace disponible à ce jour.

Une étude internationale de phase 3 en double aveugle randomisée a tenté d'évaluer le bénéfice clinique du Linsitinib (inhibiteur d'*IGF-1R* auquel se lie *IGF2*) versus placebo chez 139 patients avec CS avancés ayant reçu du Mitotane ainsi qu'une ou deux lignes de traitement. Aucune différence significative n'a été retrouvée sur la survie globale et la survie sans progression malgré des données pré-cliniques encourageantes, faisant suspecter l'imputabilité du traitement concomitant par Mitotane via son interaction avec le CYP3A4<sup>37</sup>. Dans une étude portant sur 39 types de cancer, le CS était le cinquième type de cancer avec la plus forte prévalence d'instabilités microsatellitaires (MSI)<sup>38</sup>. Or, la présence d'un phénotype MSI-H a été corrélée à de meilleures réponses à l'immunothérapie, plus durables et une amélioration de la survie sans progression dans plusieurs tumeurs<sup>39</sup>. Une étude de phase II de 39 patients avec CS non résecables et/ou métastatiques évaluant le taux de réponse objective (ORR) du Pembrolizumab avec ou sans thérapie antérieure, a été atteint chez 23% des patients. La médiane de survie globale était de 24,9 mois. Il est à noter que 31 % des patients avaient déjà bénéficié antérieurement d'une ligne ou plus de traitement<sup>40</sup>. Cependant, le statut PDL1 ou MSI-H/MMR-D n'était pas associé à la présence d'une réponse objective, potentiellement du fait d'un manque de puissance.

Malgré les nombreux efforts pour mieux caractériser le CS sur le plan moléculaire, il n'existe pas à ce jour de cible utilisée en routine clinique. Par ailleurs, aucune étude à notre connaissance ne fait état de l'impact de la médecine de précision sur la prise en charge du CS.

## 2. Objectifs, Matériels et méthodes

---

Notre étude rétrospective multicentrique a été réalisée au sein du réseau national ENDOCAN-COMETE.

### 2.1 Objectifs de l'étude

#### a. Objectif principal

Décrire le parcours des patients porteurs de CS avancé ayant bénéficié d'une RCP moléculaire au cours de leur prise en charge : caractéristiques des patients, taux d'anomalie moléculaire, taux d'anomalie moléculaire donnant accès à une molécule ou un essai, efficacité du traitement ciblé.

#### b. Objectifs secondaires

Décrire et classer les anomalies moléculaires selon leur prévalence.

Décrire la survie sans progression (SSP), la survie globale (SG), les réponses tumorales selon RECIST 1.1 des patients ayant reçu une thérapie ciblée validée ou ayant été inclus dans des essais basés sur analyse moléculaire.

Comparer les profils cliniques et moléculaires des 10 patients avec la plus longue survie aux 10 patients ayant la plus courte.

#### c. Patients

Les patients atteints de CS de stade III ou IV classés non résécables, ayant bénéficié d'une réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) moléculaire entre 2009 et 2022, et suivis dans un centre du réseau ENDOCAN-COMETE participant à l'étude (Institut Gustave Roussy, Centres Hospitaliers Universitaires (CHU) de Bordeaux, Lille, Lyon, Nantes, Angers, Rouen) ont été inclus. Les patients étaient exclus en cas de perte de vue et/ou d'analyse moléculaire non disponible.



## 2.2 Méthodes

Les caractéristiques cliniques, anatomopathologiques, pronostiques (critères GRAS pour Grade, statut de résection, âge, syndrome tumoral et sécrétion hormonal), les lignes de traitements reçus, et les analyses moléculaires ont été collectées rétrospectivement dans les différents centres sus-cités.

Les caractéristiques cliniques étaient recueillies au moment du diagnostic, au stade métastatique et au moment de la présentation du dossier en RCP moléculaire (stade OMS, ENSAT, mENSAT, critères GRAS). Les informations recueillies concernant la RCP moléculaire étaient les suivantes : date, panel, résultats, proposition thérapeutique, nombre de lignes antérieures, score RMH au moment de la RCP. Si un traitement était basé sur une analyse moléculaire, nom de la molécule, la date, le nombre de cycles réalisés et l'efficacité selon RECIST étaient recueillis. Lorsqu'il existait plusieurs profils moléculaires, seul le plus récent était pris en compte.

## 2.3 Statistiques

Les calculs ont été réalisés avec le logiciel R v4.2.2 (summarytools, stats, survival, swinplot and tidyverse packages ; R Foundation). Cette étude n'avait pas d'hypothèses a priori. Les variables quantitatives ont été résumées en utilisant les moyennes et les médianes, et les quartiles. Les variables qualitatives ont été résumées avec des pourcentages. La taille tumorale, le score de Weiss, et le score Ki-67 ont été partitionnés selon les valeurs des quartiles. La survie sans progression et la survie globale ont été estimés par la méthode de Kaplan-Meier. La médiane de follow-up a été estimée par la méthode de Kaplan-Meier inversée.

Les statistiques ont été réalisées par un statisticien qui supervisera les analyses de l'article à soumettre.

# 3. Résultats

## 3.1 Caractéristiques cliniques

De 2009 à 2022, au sein du réseau ENDOCAN-COMETE, nous avons identifié 83 patients atteints de CS dont 80 ont bénéficié d'un profil moléculaire disponible (PM). Soixante-dix-neuf patients ont été inclus dans notre étude. Parmi ceux-ci, 2 (2%) patients étaient porteurs d'un CS localement avancé, 40 patients (51%) étaient métastatiques de façon métachrone et 36 (47%) métastatiques de façon synchrone (figure 4).

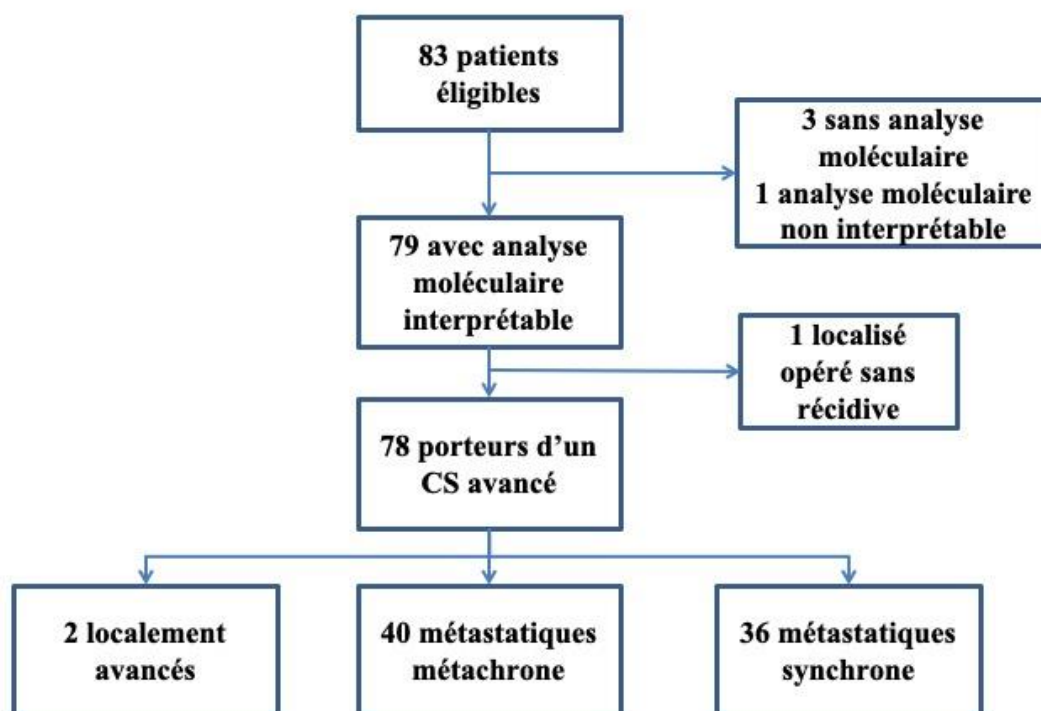


Figure 4 Flow chart de l'étude. CS = corticosurrénaome.

La population était constituée de 47 femmes (60,3 %) et 31 hommes (39,7 %) soit un ratio de F/H de 1,5. L'âge médian au diagnostic était de 46 ans. Le patient le plus jeune avait 18 ans et le plus âgé 82 ans. L'âge médian lors du diagnostic métastatique était de 46 ans (tableau 2). Au diagnostic, un syndrome sécrétoire était présent chez 66 patients (85,7 %), un syndrome

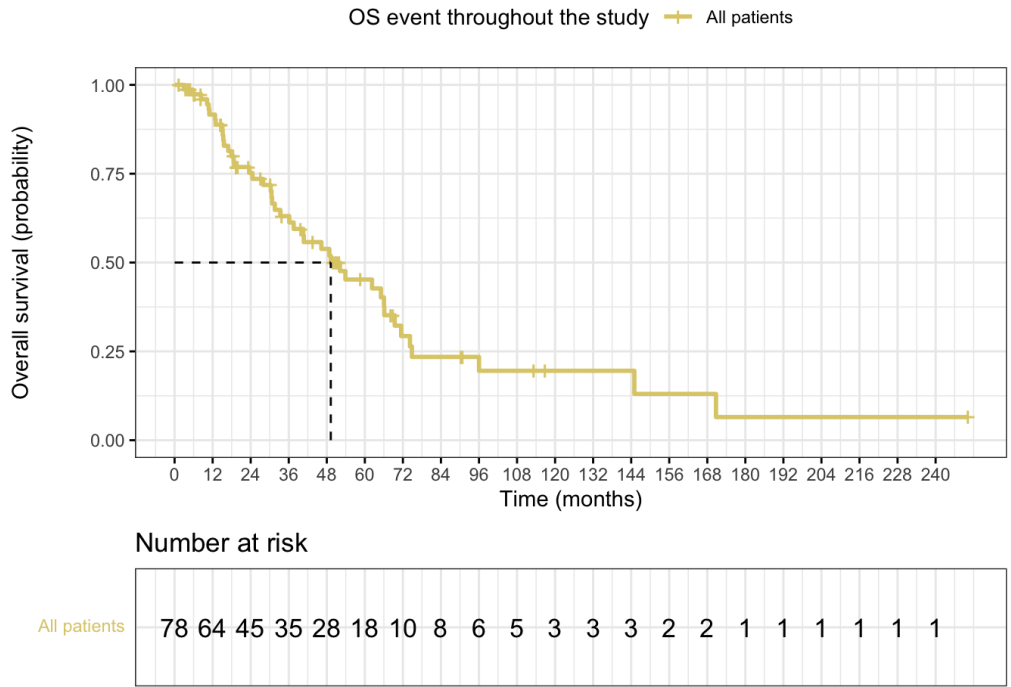
tumoral chez 44 patients (57,1%). Quatre-vingts pourcents (80,8%, 59 patients) des patients avaient un stade ENSAT  $\geq 3$  à la découverte. Treize patients (17,8%) avaient un stade ENSAT 2, un patient (1,4%) était classé ENSAT 1. La taille tumorale médiane était de 120 mm, s'étendant de 10 à 330 mm. Le Ki-67 moyen était de 30 % (4 – 90%). Le score médian de Weiss était de 7. Quarante-huit patients avaient un score de Weiss  $> 6$  (71,7%). La résection était complète dans 68,9% des cas, microscopiquement incomplète chez 21,3 % des patients et macroscopiquement incomplète pour 9,8%. Quarante-vingt-dix-huit pourcents (98,7%) des patients possédaient au moins un facteur GRAS défavorable. Un décès est survenu chez 44 patients (56,4%). Les caractéristiques de la population sont résumées dans le tableau 2.

Variables	Patients (n = 78)
<b>Centres</b>	
- Gustave Roussy	39 (50%)
- CHU Lille	11 (14,1%)
- CHU Bordeaux	9 (11,5%)
- CHU Nantes	9 (11,5%)
- CHU Lyon	6 (7,7%)
- CHU Angers	3 (3,8%)
- CHU Rouen	1 (1,3%)
<b>Sexe</b>	
- Femme	47 (60,3%)
- Homme	31 (39,7%)
<b>Âge au diagnostic (années, EI)</b>	46 (18 – 82)
<b>Âge au stade métastatique (années, EI)</b>	46 (18 – 82)
<b>Syndrome sécrétoire</b>	
- Oui	66 (85,7%)
- Non	33 (14,3%)
<b>Syndrome tumoral</b>	
- Oui	44 (57,1%)
- Non	33 (42,9%)
<b>ENSAT</b>	
- 1	1 (1,4%)
- 2	13 (17,8%)
- 3	20 (27,4%)
- 4	39 (56,4%)

<b>Taille (mm, EI)</b>	120 (10 – 330)
<b>Ki-67 (% , EI)</b>	30 (4 – 90)
<b>Weiss (EI)</b>	7 (4 – 9)
- 4	3 (4,5%)
- 5	4 (6,0%)
- 6	12 (17,9%)
- 7	16 (23,9%)
- 8	13 (19,4%)
- 9	19 (28,4%)
<b>Statut de résection</b>	
- R0	42 (68,9%)
- R1	13 (21,3%)
- R2	6 (9,8%)
<b>Nombre de facteurs GRAS*</b>	
- 0	1 (1,3 %)
- 1	2 (2,6%)
- 2	16 (20,5%)
- 3	32 (41,0%)
- 4	24 (30,8%)
- 5	3 (3,8%)
<b>Matériel tumoral pour PM</b>	
- Métastase	24 (31,6%)
- Primitif	41 (53,9%)
- Sang	11 (14,5%)

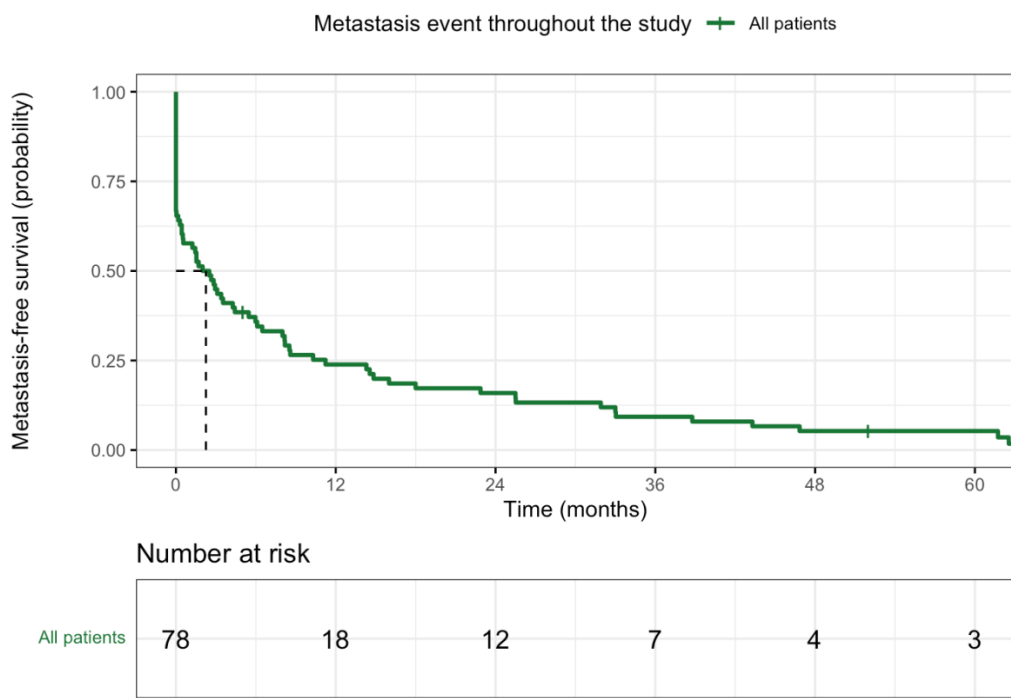
**Tableau 2. Caractéristiques de la population (n = 78). \* Grade décomposé en 2 sous grades : Weiss et/ou Ki-67.**

La médiane de survie globale de la population, était de 49.4 mois (IC à 95%, 37.5-69.4 mois) (figure 5). Un seul patient avait une survie globale supérieure à 240 mois (20 ans).



**Figure 5 Médiane de survie globale (n = 78).**

La médiane de survie sans récurrence était de 2,25 mois (IC à 95%, 0,5 – 5,5 mois) (figure 6). Dix-huit patients demeuraient non métastatiques à 12 mois contre seulement 3 à 60 mois (5 ans).



**Figure 6 Médiane de survie sans récurrence de la population (n = 78).**

La médiane de survie sans progression chez les patients traités en première ligne métastatique était de 6.7 mois (IC à 95%, 4.1-13 mois) (figure 7). Seuls quatre patients n'avaient pas progressé à 12 mois.

La première ligne métastatique était une chimiothérapie à base de platine + Etoposide (+/- Doxorubicine) en association au Mitotane chez 59 patients (77,6%), Mitotane seul chez 5 patients (6,6%) (Tableau 3).

Première ligne systémique métastatique	N (%) patients
Platine-Etoposide (+/- Doxorubicine) + Mitotane	59 (77,6%)
Platine-Etoposide (+/- Doxorubicine)	8 (10,5%)
Mitotane seul	5 (6,6%)
Autre*	4 (5,3%)

Tableau 3. Traitements en première ligne métastatique (n = 76 patients métastatiques). \*Cabometyx, essai clinique, Cyclophosphamide-Adriamycine-Vincristine.

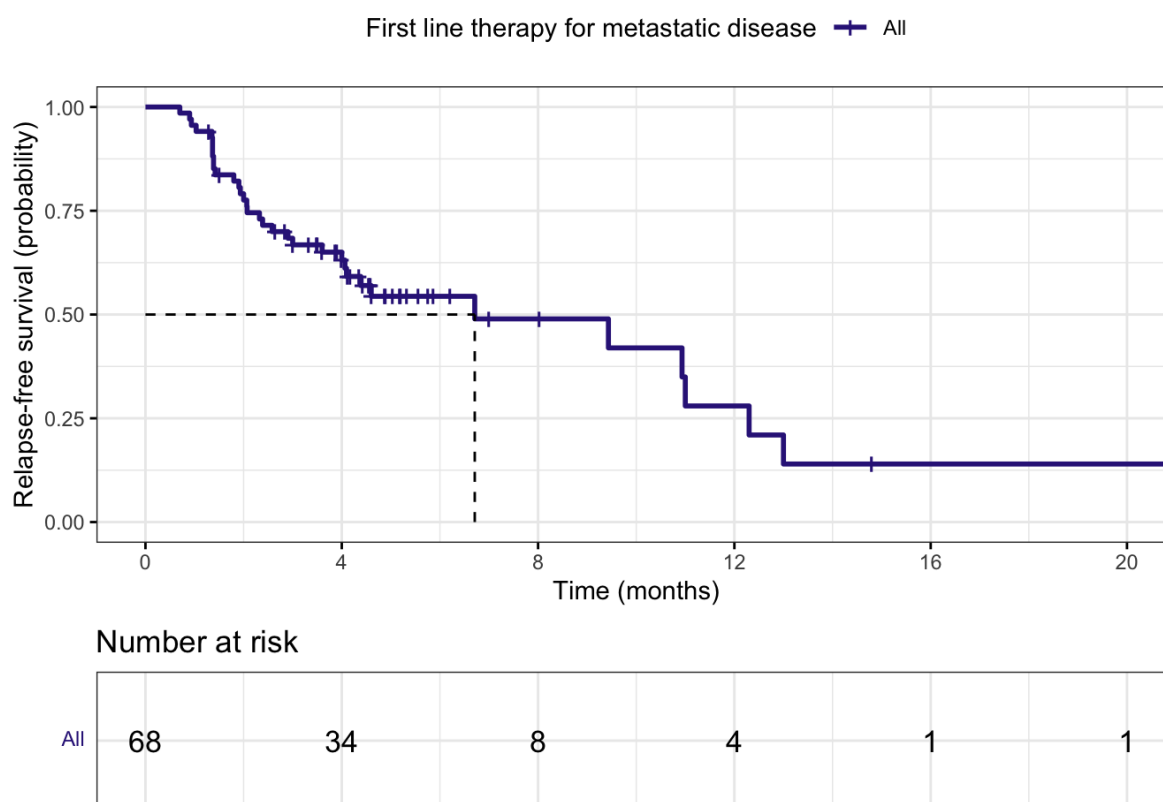


Figure 7 Médiane de survie sans progression chez les patients traités en L1 métastatique (n = 68).

## 3.2 Caractéristiques moléculaires

Les patients atteints de CS ont bénéficié en routine clinique d'un profil moléculaire selon les habitudes de chaque centre (NGS, CGH sur lésion primitive ou secondaire, biopsie liquide, FFPE ou tumeur congelée) et des programmes de médecine personnalisée disponibles. Les profils moléculaires (PM) établis étaient discutés en équipe pluridisciplinaire au cours d'une RCP moléculaire (oncologues, biologistes, pathologistes, etc.), afin d'orienter le patient vers un essai clinique de thérapie ciblée et les altérations moléculaires classées selon la classification ESCAT.

Par exemple, les PM réalisés à l'Institut Gustave Roussy s'inscrivaient dans deux programmes de médecine personnalisée : MOSCATO (NCT01566019) et STING (NCT04932525), ayant pour objectif de trouver des altérations moléculaires actionnables. Ces programmes institutionnels n'avaient pas pour critères d'inclusion une population et/ou de lignes de traitement spécifiques.

Le PM a été réalisé sur la tumeur primitive, les métastases ou le sang total dans 53,9%, 31,6%, et 14,5% des cas respectivement).

Les quatre mutations les plus fréquemment retrouvées dans la population totale étaient une anomalie de *TP53* (22 patients, 28,2%), *RBI* (8 patients, 10,3%), *CTNNB1* (8 patients, 10,3%), et *CDKN2A* (5 patients, 6,4%). Une anomalie de la voie p53 était rencontrée chez 34 patients (43,6%) et de la voie Wnt/ $\beta$ -caténine chez 16 patients (20,5%). Un statut MSI était retrouvé chez 2 patients (2,6%). Le profil moléculaire ne retrouvait aucune mutation pour 16 patients (20,5% des cas). Les mutations principales sont résumées dans le tableau 4.

Anomalie	N (%) patients	Voie cellulaire
<b>TP53</b>	22 (28,2%)	P53
<b>RB1</b>	8 (10,3%)	P53
<b>CTNNB1</b>	8 (10,3%)	Wnt/ $\beta$ -caténine
<b>CDK2NA</b>	5 (6,4%)	P53
<b>NF1</b>	5 (6,4%)	MAPK
<b>PTEN</b>	4 (5,1%)	PI3K
<b>CDKN2B</b>	4 (5,1%)	CDK
<b>ATRX</b>	4 (5,1%)	ALT
<b>Voie p53</b>	34 (43,6%)	
<b>Voie Wnt/B-cat</b>	16 (20,5%)	
<b>MSI</b>	2 (2,6%)	
<b>Pas de mutation</b>	16 (20,5%)	

Tableau 4. Résumé des anomalies moléculaires retrouvées dans la population totale (n = 78).

### 3.3 Bénéfice clinique de la médecine personnalisée

A l'issue de la RCP moléculaire, 12 patients ont reçu une thérapie ciblée sur anomalie moléculaire (TCAM) dont 2 patients avec une instabilité microsatellitaire (MSI). Leurs caractéristiques sont résumées dans le Tableau 3. La majorité des patients traités avait un Ki-67  $\geq$  20 % (n=10, 83,3%) et/ou au moins un facteur GRAS péjoratif (n=11, 91,7%). La chirurgie d'exérèse était complète chez 8 d'entre eux. La plupart des patients étaient métastatiques de façon métachrone. Les thérapies ciblées ont été données en 2<sup>e</sup> et 3<sup>e</sup> ligne chez 7 (58,3%) et 5 patients (41,7%) respectivement. Les thérapies utilisées étaient le Trametinib (3 patients), l'Afinitor (1 patient), l'association Niraparib + Dostarlimab (1 patient), l'association Durvalumab-Tremelimumab (1 patient), l'association Trastuzumab + Lapatinib (1 patient), le CyPep-1 (1 patient), le Futinatinib en phase 2 (1 patient), une immunothérapie de phase 1 (LY3300054, 1 patient), un inhibiteur de PRMT5 en phase 1 (GSK204653, 1 patient), et un inhibiteur de EZH2 en phase 1 (GSK 2816128, 1 patient). La meilleure réponse RECIST évaluable était une réponse complète pour un patient, une réponse partielle pour un patient, une stabilité pour un patient, et une progression chez 8 patients. Un patient n'était pas évaluable. La cause d'arrêt de la TCAM était une progression pour 8 patients (66,6%) ou une toxicité pour 2 (16,6%) patients. Le motif d'arrêt était inconnu pour deux patients.



Patients (N = 12)	Ki-67 ≥ 20%	Paramètres GRAS ≥ 1	Statut Résection	Temporalité Métastatique	Ligne Antérieure A la TCAM	Molécule Ciblée Utilisée (TCAM)	Cible	Meilleure Réponse RECIST Avec TCAM	Mutation Voie P53	Mutation Voie Wnt Béta caténine	MSI
Gr-7	Non	Non	R0	Métachrone	Mitotane Seul	PRMT5 inhibitor (phase 1)	PRMT5	PD	Non	Non	Non
Gr-9	Non	Oui	R0	Métachrone	Gemcitabine Xeloda	Futinatinib (phase 2)	FGFR	SD	Non	Non	Non
Lyon-6	Oui	Oui	R0	Métachrone	NC	Durvalumab Tremelimumab	PDL1 CTLA4	CR	Oui	Oui	Oui
Gr-2	Oui	Oui	R1	Synchrone	Avelumab	Afinitor	mTOR	PD	Non	Non	Non
Gr-3	Oui	Oui	R0	Métachrone	Immunothérapie	Trastuzumab + Lapatinib	HER2 HER2	PD	Non	Oui	Non
Gr-17	Oui	Oui	Rx	Métachrone	EDP	Trametinib	MEK	PD	Non	Non	Non
Gr-10	Oui	Oui	R0	Métachrone	Gemox	LY3300054 (phase 1a/b)	PDL1	PD	Non	Oui	Oui
Gr-36	Oui	Oui	R0	Métachrone	Mitotane Seul	Niraparib + Dostarlimab	PARP PD1	PD	Oui	Non	Non
A-1	Oui	Oui	R0	Synchrone	NC	Cypep-1	Membrane tumorale	PR	Oui	Non	Non
Gr-6	Oui	Oui	Rx	Métachrone	Etoposide Cisplatine	EZH2 inhibitor (phase 1)	EZH2	PD	Oui	Non	Non
Gr-20	Oui	Oui	R0	Synchrone	Gemzar 5FU	Trametinib	MEK	NC	Oui	Non	Non
Lille-10	Oui	Oui	R2	Synchrone	Temodal	Trametinib	MEK	PD	Oui	Non	Non

**Tableau 5. Caractéristiques des patients ayant bénéficié d'une TCAM.**

PD = progression disease, SD = stable disease, CR = complete response, PR = partial response, NC = non connu. Rx = statut de résection inconnu.

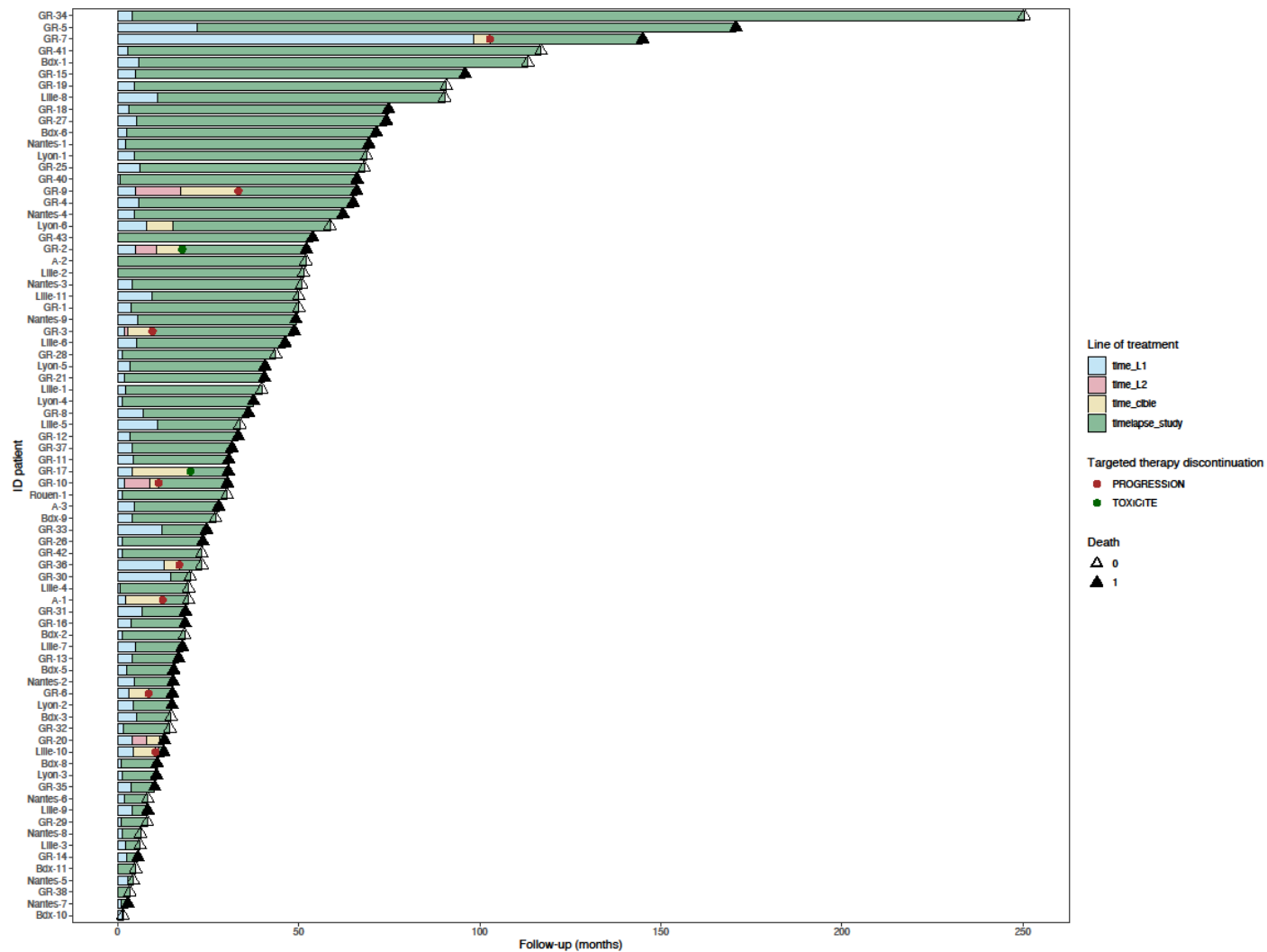


Figure 8. Diagramme des séquences thérapeutiques et des durées par patient, annoté pour le motif d'arrêt de la thérapie ciblée et la présence d'un évènement clinique à type de décès à la date de la dernière nouvelle.

### 3.4 Comparaison profil survie long / profil survie courte.

Nous avons comparé le profil des 10 patients avec survies les plus longues aux 10 patients avec survies les plus courtes. Les longs survivants présentaient un stade ENSAT globalement inférieur à celui du profil survie courte. Une résection complète était plus fréquente dans le profil survie longue. Dans ce dernier, une mutation de la voie p53 était présente chez 3 patients (30%) contre 5 (50%) pour le profil survie courte. Une mutation de la voie Wnt/ $\beta$ -caténine a été retrouvée chez un patient (profil survie longue). Peu d'autres mutations ont été retrouvées dans les deux groupes. Un seul patient a bénéficié d'une TCAM dans le profil survie longue. L'ensemble des patients au profil survie courte présentait au moins un facteur GRAS. Les caractéristiques sont résumées dans le tableau 6.

<b>Profil survie longue (n = 10)</b>						
<b>Patients</b>	<b>Stade ENSAT</b>	<b>Facteurs GRAS <math>\geq</math> 1</b>	<b>Résection</b>	<b>Mutation voie p53</b>	<b>Mutation voie Wnt</b>	<b>Autre(s) mutation(s)</b>
<b>GR-34</b>	NC	Oui	Rx	Oui	Non	Non
<b>GR-5</b>	2	Oui	R0	Non	Non	Non
<b>GR-7</b>	3	Non	R0	Non	Non	PRMT5
<b>GR-41</b>	2	Oui	R0	Oui	Oui	CDKN2B, IDH2, ASXL1
<b>Bdx-1</b>	2	Oui	R1	Non	Non	Non
<b>GR-15</b>	4	Oui	Rx	Non	Non	Non
<b>GR-19</b>	3	Oui	R0	Oui	Non	CDKN2B
<b>Lille-8</b>	2	Oui	R0	Non	Non	Non
<b>GR-18</b>	3	Oui	R1	Non	Non	Non
<b>GR-27</b>	2	Oui	R0	Non	Non	Non
<b>Profil survie courte (n = 10)</b>						
<b>Lille-9</b>	4	Oui	R2	Non	Non	Non
<b>GR-29</b>	4	Oui	Rx	Non	Non	ATM
<b>Nantes-8</b>	3	Oui	R0	Oui	Non	Non
<b>Lille-3</b>	4	Oui	R2	Oui	Non	Non
<b>GR-14</b>	4	Oui	Rx	Oui	Non	Non
<b>Bdx-11</b>	3	Oui	Rx	Oui	Non	Non
<b>Nantes-5</b>	4	Oui	R1	Non	Non	Non
<b>GR-38</b>	4	Oui	R2	Non	Non	DNMT3A, TERT
<b>Nantes-7</b>	4	Oui	Rx	Oui	Non	Non
<b>Bdx-10</b>	4	Oui	Rx	Non	Non	Non

Tableau 6. Caractéristiques des profils survie courte et survie longue.

## 4. Discussion

---

Le CS est une tumeur très rare avec 0,7 - 2 cas par million d'individus dont deux tiers des CS sont découverts à un stade avancé (III ou IV). Le CS est une maladie agressive dont la SSP médiane en première ligne recommandée est de 5,1 mois<sup>13</sup>. Le CS n'a pas bénéficié des révolutions thérapeutiques récentes en oncologie telles que les ITK et l'immunothérapie. La rareté de la pathologie et son moindre investissement conséquent par les pouvoirs publics et privés compliquent l'accès à la recherche clinique. La majorité des études sont rétrospectives et résultent du travail des réseaux tels que le réseau ENDOCAN-COMETE en France.

Nous rapportons dans ce travail pour la première fois des données en monde réel de l'impact du profil moléculaire sur la prise en charge des patients atteints de CS avancés.

Notre étude multicentrique a inclus 78 patients avec CS avancés suivis entre 2009 et 2022 au sein du réseau ENDOCAN-COMETE. Les caractéristiques cliniques de notre population en termes de sex ratio, âge, mode de découverte sont semblables à celles rapportées dans la littérature<sup>41</sup>.

La majorité de nos patients présentait des facteurs de mauvais pronostic au diagnostic. Trente-neuf patients présentaient un stade ENSAT 4 et 48 patients un Weiss > 6. La quasi-totalité des patients possédait au moins un facteur GRAS défavorable. La médiane de survie globale de la population était de 49,4 mois et la médiane de survie sans récurrence de 2,25 mois. Dans une étude incluant 440 CS avancés (ENSAT 3 = 210, ENSAT 4 = 234), la survie globale médiane était de 24 mois (21.6–27.7)<sup>5</sup>. Elle était inférieure à 24 mois chez des patients avec CS stade 4 ou de 48 mois environ avec CS de stade 3, dans une autre étude multicentrique récente<sup>42</sup>.

Enfin, Tella et al. rapportaient une survie globale médiane de 8 mois chez des patients avec CS de stade 4<sup>43</sup>. Notre médiane de survie globale est donc similaire voire un peu plus longue ce qui peut être expliquée par le fait que nos patients sont issus de centres dits « experts ». Par exemple, le taux de résection complète (68,9%) est important. Cependant la survie globale à 5 ans de 23%, est similaire à la littérature<sup>2,5,41</sup>. Il est également possible que les patients soient sélectionnés pour la réalisation d'un profil moléculaire du fait de leur état général conservé.

Soixante-dix-sept pourcents de nos patients ont reçu une première ligne métastatique par Platine-Etoposide (+/- Doxorubicine) et Mitotane, 10,5% par Platine-Etoposide (+/- Doxorubicine) seuls. La médiane de survie sans progression des patients traités en première

ligne métastatique était de 6,7 mois. Cela concorde avec les résultats de l'étude FIRM-ACT dont la médiane de survie sans progression était de 5,0 mois sous EDP-Mitotane<sup>13</sup>.

La comparaison du profil de survie longue au profil de survie courte a mis en évidence la présence de facteurs reconnus de mauvais pronostic dans le groupe survie courte comme l'absence de résection complète, la présence de facteurs GRAS et/ou un stade ENSAT élevé. La prévalence de mutation de la voie p53 était plus importante dans le groupe survie courte. Or P53 a été identifié comme marqueur pronostic indépendant du CS métastatique<sup>44</sup>.

Les principales altérations moléculaires retrouvées dans la population totale concernaient les voies p53 (ex. *TP53*, *RBI*, *CDKN2A*) et Wnt/ $\beta$ -caténine (ex. *CTNNB1*). Dans une moindre mesure, des altérations des voies MAPK, PI3K, CDK et ALT ont été retrouvées. Le statut MSI n'était présent que chez 2,6% des patients. Enfin, chez 20,5% des patients aucune mutation n'était retrouvée.

Les mutations de TP53 sont présentes dans environ 50% des cancers et sont associées à une moindre réponse aux thérapeutiques habituelles comparativement au TP53 sauvage<sup>45</sup>. Plusieurs essais cliniques adoptant différentes stratégies sont actuellement en cours<sup>46</sup>.

Des mutations touchant la voie Wnt/ $\beta$ -caténine sont fréquemment retrouvée dans le CS, cela était également le cas dans notre étude. Malheureusement, il n'existe pas de thérapie ciblant spécifiquement cette anomalie à ce jour bien que des études in vitro aient montré des résultats encourageants avec des inhibiteurs du complexe Tcf/ $\beta$ -caténine<sup>47,48</sup>.

Le profil moléculaire des patients était réalisé majoritairement sur la tumeur primitive avec les limites y incombant (méthode invasive, coûteuse, hétérogénéité intra-tumorale). Cependant, 11,4 % de nos patients ont bénéficié d'une biopsie liquide. Cette analyse sanguine permet de palier aux limitations des examens sur biopsie solide dont le spectre des mutations ne peut être capturé en entier. Elle permet également l'analyse de microARN circulants dont certains semblent avoir un rôle pronostic tel que miR-483-5p<sup>49</sup>. Cette méthode non invasive s'avère être une méthode prometteuse et moins coûteuse pouvant participer au développement du PM en routine clinique, et pouvant permettre une surveillance de l'évolution moléculaire mais également servir d'outil prédictif et diagnostique. Les biopsies liquides sont donc applicables aux patients porteurs de CS.

Parmi les soixante-dix-huit patients porteurs de CS, seuls douze patients ont été traités par le traitement proposé en RCP moléculaire (15,4%). Cela ne semble pas être moins important que

pour d'autres cancers. En effet, cette attrition est également retrouvée dans plusieurs autres études apparentées (toutes tumeurs)<sup>28,29,31</sup>. Dans une étude multicentrique randomisée de phase 2 étudiant l'impact sur la SSP des TCAM (dans le cadre d'un essai ou non) versus thérapie conventionnelle (SHIVA), la prévalence de patients éligibles à une TCAM était de 40% (293 patients) et 26% en avaient reçu une<sup>31</sup>.

L'instabilité micro satellitaire a été retrouvée chez 2 patients avec TCAM qui ont ainsi pu bénéficier d'une immunothérapie. La meilleure réponse toute TCAM confondue a été obtenue sous double immunothérapie conduisant à une réponse complète chez un patient opéré malgré plusieurs facteurs pronostics défavorables au diagnostic. L'autre patient avec MSI a rapidement progressé sous immunothérapie.

Dans une revue de la littérature regroupant 10 patients ayant bénéficié d'une immunothérapie, 1 réponse complète et 2 réponses partielles ont été constatées chez des patients MSI. Dans cette même revue, la majorité des patients ayant progressé étaient classés MSS<sup>50</sup>. Dans une revue de la littérature rassemblant quatre études prospectives totalisant 115 patients, cinq survies prolongées de plus de 24 mois furent observées<sup>50</sup>. Cependant, seuls 5 % des patients avec CS métastatiques semblent présenter un statut MSI<sup>2</sup>.

Nous ne disposons pas des données du *tumor mutation burden* (TMB) dans notre étude. Le TMB fait référence à la totalité des mutations somatiques par million de bases. Un nombre élevé de mutations induit généralement la formation de néoantigènes stimulant l'immunogénicité des lymphocytes T. Son rôle a été peu investigué dans le CS. Dans une étude évaluant le TMB dans le CS et incluant 92 échantillons issus du TCGA, la valeur du TMB était peu élevée. Le TMB ne parvenait pas à contribuer efficacement à l'évaluation pronostique du CS ni à prédire l'efficacité du traitement par immunothérapie<sup>51</sup>.

Parmi les 12 patients avec TCAM, 3 ont bénéficié d'un traitement par Trametinib. Cet inhibiteur de MEK semble avoir une efficacité en cas d'altération de NF1<sup>52</sup>. Une altération de NF1 a été retrouvée dans 11% des CS dans une étude ayant identifié les signatures moléculaires chez 107 patients avec CS<sup>53</sup>. L'altération de NF1 était retrouvée chez 6,4% de notre population totale. Malheureusement, l'ensemble des patients traités par Trametinib ont progressé dans notre série.

Une réponse partielle a été obtenue chez un patient traité par Cypep-1, un peptide possédant des propriétés oncolytiques. Il vise à éliminer la membrane cellulaire afin de libérer des antigènes tumoraux, favorisant une potentielle réponse immunitaire anti tumorale. Une étude de phase 1b/2a est actuellement en cours visant à étudier la sécurité et l'efficacité du peptide en adjonction à une immunothérapie de type anti-PD1<sup>54</sup>.

Les inhibiteurs de Parp (ex. Niraparib) sont habituellement utilisés dans les carcinomes de l’ovaire BRCA muté et/ou carcinomes mammaires métastatiques BRCA muté. La prévalence de la mutation BRCA est estimée à 2,8% dans une étude portant sur 107 patients avec CS<sup>53</sup>. Un patient a été traité par Niraparib avec pour meilleure réponse une progression de la maladie. Un cas de patient porteur de CS présentant un défaut de la recombinaison homologue (HRD) sans mutation pathogène BRCA1/2 et avec une stabilité de 8,5 mois sous Olaparib a été rapporté<sup>55</sup>. Dans cette même étude, deux autres cas ont présenté une forte signature HRD sans mutations BRCA1/2 suggérant l’altération d’autres gènes HR potentiels pouvant contribuer au HRD dans le CS. Le profilage des signatures mutationnelles associées au HRD pourrait permettre de prédire le bénéfice potentiel d’une chimiothérapie à base de platine ou d’un inhibiteur de Parp<sup>55</sup>, cela étant déjà réalisé en routine dans d’autres tumeurs<sup>56</sup>.

Notre étude n’est pas sans limite. Bien que nous ayons recruté 78 patients d’une pathologie rare, seuls 12 patients ont pu bénéficier d’un TCAM ce qui représente un faible échantillon. Notre étude est rétrospective ce qui implique des biais de saisie ou des données manquantes.

Cependant, cette étude a le mérite de s’inscrire comme une première étape à la réalisation d’études plus importantes et si possible prospectives.

Récemment, deux laboratoires (Sequoia, Auragen) ont été sélectionnés dans le cadre du plan gouvernemental France Médecine Génomique 2025 qui vise à intégrer la médecine génomique dans le système de soins, de façon équitable sur l’ensemble du territoire national. Cela permettra d’avoir accès à des données prospectives sur l’intérêt du profil moléculaire dans la prise en charge des pathologies rares dont le CS.

## 5. Conclusion

---

Notre étude multicentrique rétrospective a rapporté des données en monde réel sur l’apport de la médecine moléculaire chez des patients avec CS avancés dont 15,4% ont bénéficié d’une TCAM et dont 3 semblent en avoir tiré un bénéfice clinique. Bien que cela soit encourageant, de nombreux progrès doivent encore être faits, notamment via le ciblage des voies p53 et/ou Wnt/B-caténine fréquemment mutées et sans thérapeutique ciblée disponible à ce jour. Nos résultats mettent en lumière les obstacles à franchir avant de proposer une médecine de précision efficace dans le CS.

# Bibliographie

---

1. Else, T. *et al.* Adrenocortical Carcinoma. *Endocr Rev* **35**, 282–326 (2014).
2. Libé, R. *et al.* Recommandations conjointes du réseau National ENDOCAN-COMETE, de l'Association francophone de chirurgie endocrinienne et de la Société française d'urologie pour la prise en charge du carcinome corticosurrénalien. *Bulletin du Cancer* **110**, 707–730 (2023).
3. Weiss, L. M., Medeiros, L. J. & Vickery, A. L. J. Pathologic Features of Prognostic Significance in Adrenocortical Carcinoma. *The American Journal of Surgical Pathology* **13**, 202 (1989).
4. Ayala-Ramirez, M. *et al.* Adrenocortical carcinoma: clinical outcomes and prognosis of 330 patients at a tertiary care center. *Eur J Endocrinol* **169**, 891–899 (2013).
5. Libé, R. *et al.* Prognostic factors in stage III–IV adrenocortical carcinomas (ACC): an European Network for the Study of Adrenal Tumor (ENSAT) study. *Annals of Oncology* **26**, 2119–2125 (2015).
6. Beuschlein, F. *et al.* Major Prognostic Role of Ki67 in Localized Adrenocortical Carcinoma After Complete Resection. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* **100**, 841–849 (2015).
7. Gaujoux, S., Mihai, R., & joint working group of ESES and ENSAT. European Society of Endocrine Surgeons (ESES) and European Network for the Study of Adrenal Tumours (ENSAT) recommendations for the surgical management of adrenocortical carcinoma. *Br J Surg* **104**, 358–376 (2017).
8. Berruti, A. *et al.* Prognostic Role of Overt Hypercortisolism in Completely Operated Patients with Adrenocortical Cancer. *European Urology* **65**, 832–838 (2014).
9. Kim, Y. *et al.* Nomograms to Predict Recurrence-Free and Overall Survival After Curative Resection of Adrenocortical Carcinoma. *JAMA Surgery* **151**, 365–373 (2016).



10. Panjwani, S. *et al.* The Impact of Nodal Dissection on Staging in Adrenocortical Carcinoma. *Ann Surg Oncol* **24**, 3617–3623 (2017).
11. Fassnacht, M. *et al.* Limited prognostic value of the 2004 International Union Against Cancer staging classification for adrenocortical carcinoma: proposal for a Revised TNM Classification. *Cancer* **115**, 243–250 (2009).
12. Terzolo, M. *et al.* Results of the ADIUVO Study, the First Randomized Trial on Adjuvant Mitotane in Adrenocortical Carcinoma Patients. *Journal of the Endocrine Society* **5**, A166–A167 (2021).
13. Fassnacht, M. *et al.* Combination Chemotherapy in Advanced Adrenocortical Carcinoma. *New England Journal of Medicine* **366**, 2189–2197 (2012).
14. Baudin, E. Adrenocortical Carcinoma. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America* **44**, 411–434 (2015).
15. Naman, A. *et al.* Valeurs pronostiques des mesures précoces de mitotanémie plasmatique totale et libre ou au sein des fractions lipoprotéiques dans le corticosurréalome métastatique : une étude prospective du réseau Comète-Cancer. *Annales d'Endocrinologie* **81**, 163 (2020).
16. Sperone, P. *et al.* Gemcitabine plus metronomic 5-fluorouracil or capecitabine as a second-/third-line chemotherapy in advanced adrenocortical carcinoma: a multicenter phase II study. *Endocrine-Related Cancer* **17**, 445–453 (2010).
17. Cosentini, D. *et al.* Activity and safety of temozolomide in advanced adrenocortical carcinoma patients. *European Journal of Endocrinology* **181**, 681–689 (2019).
18. Kroiss, M. *et al.* Objective Response and Prolonged Disease Control of Advanced Adrenocortical Carcinoma with Cabozantinib. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* **105**, 1461–1468 (2020).

19. Araujo-Castro, M., Pascual-Corrales, E., Molina-Cerrillo, J. & Alonso-Gordoa, T. Immunotherapy in Adrenocortical Carcinoma: Predictors of Response, Efficacy, Safety, and Mechanisms of Resistance. *Biomedicines* **9**, 304 (2021).
20. Baudin, E. *et al.* 2MO EO2401 (EO) therapeutic vaccine for patients (pts) with adrenocortical carcinoma (ACC) and malignant pheochromocytoma/paraganglioma (MPP): Phase I/II SPENCER study. *Annals of Oncology* **33**, S545–S546 (2022).
21. Slamon, D. J. *et al.* Use of Chemotherapy plus a Monoclonal Antibody against HER2 for Metastatic Breast Cancer That Overexpresses HER2. *N Engl J Med* **344**, 783–792 (2001).
22. Michielin, O., van Akkooi, A. C. J., Ascierto, P. A., Dummer, R. & Keilholz, U. Cutaneous melanoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up††Approved by the ESMO Guidelines Committee: February 2002, last update September 2019. *Annals of Oncology* **30**, 1884–1901 (2019).
23. Hendriks, L. E. *et al.* Oncogene-addicted metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up☆. *Annals of Oncology* **34**, 339–357 (2023).
24. Cunningham, D. *et al.* Cetuximab monotherapy and cetuximab plus irinotecan in irinotecan-refractory metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* **351**, 337–345 (2004).
25. Bonner, J. A. *et al.* Radiotherapy plus Cetuximab for Squamous-Cell Carcinoma of the Head and Neck. *N Engl J Med* **354**, 567–578 (2006).
26. Marcus, L., Lemery, S. J., Keegan, P. & Pazdur, R. FDA Approval Summary: Pembrolizumab for the Treatment of Microsatellite Instability-High Solid Tumors. *Clin Cancer Res* **25**, 3753–3758 (2019).
27. Priestley, P. *et al.* Pan-cancer whole-genome analyses of metastatic solid tumours. *Nature* **575**, 210–216 (2019).

28. Flaherty, K. T. *et al.* Molecular Landscape and Actionable Alterations in a Genomically Guided Cancer Clinical Trial: National Cancer Institute Molecular Analysis for Therapy Choice (NCI-MATCH). *J Clin Oncol* **38**, 3883–3894 (2020).
29. Trédan, O. *et al.* Molecular screening program to select molecular-based recommended therapies for metastatic cancer patients: analysis from the ProFiLER trial. *Annals of Oncology* **30**, 757–765 (2019).
30. Massard, C. *et al.* High-Throughput Genomics and Clinical Outcome in Hard-to-Treat Advanced Cancers: Results of the MOSCATO 01 Trial. *Cancer Discovery* **7**, 586–595 (2017).
31. Le Tourneau, C. *et al.* Molecularly targeted therapy based on tumour molecular profiling versus conventional therapy for advanced cancer (SHIVA): a multicentre, open-label, proof-of-concept, randomised, controlled phase 2 trial. *The Lancet Oncology* **16**, 1324–1334 (2015).
32. Mateo, J. *et al.* A framework to rank genomic alterations as targets for cancer precision medicine: the ESMO Scale for Clinical Actionability of molecular Targets (ESCAT). *Annals of Oncology* **29**, 1895–1902 (2018).
33. Bayle, A. *et al.* Clinical utility of circulating tumor DNA sequencing with a large panel: a National Center for Precision Medicine (PRISM) study. *Annals of Oncology* **34**, 389–396 (2023).
34. Assié, G. *et al.* Integrated genomic characterization of adrenocortical carcinoma. *Nat Genet* **46**, 607–612 (2014).
35. Pozdeyev, N. *et al.* Targeted genomic analysis of 364 adrenocortical carcinomas. *Endocrine-Related Cancer* **28**, 671–681 (2021).
36. Hescheler, D. A. *et al.* Targeted Therapy for Adrenocortical Carcinoma: A Genomic-Based Search for Available and Emerging Options. *Cancers* **14**, 2721 (2022).

37. Fassnacht, M. *et al.* Linsitinib (OSI-906) versus placebo for patients with locally advanced or metastatic adrenocortical carcinoma: a double-blind, randomised, phase 3 study. *Lancet Oncol* **16**, 426–435 (2015).
38. Bonneville, R. *et al.* Landscape of Microsatellite Instability Across 39 Cancer Types. *JCO Precis Oncol* **1**, PO.17.00073 (2017).
39. Le, D. T. *et al.* PD-1 Blockade in Tumors with Mismatch-Repair Deficiency. *N Engl J Med* **372**, 2509–2520 (2015).
40. Raj, N. *et al.* PD-1 Blockade in Advanced Adrenocortical Carcinoma. *JCO* **38**, 71–80 (2020).
41. Fassnacht, M. *et al.* European Society of Endocrinology Clinical Practice Guidelines on the management of adrenocortical carcinoma in adults, in collaboration with the European Network for the Study of Adrenal Tumors. *European Journal of Endocrinology* **179**, G1–G46 (2018).
42. Puglisi, S. *et al.* New Findings on Presentation and Outcome of Patients With Adrenocortical Cancer: Results From a National Cohort Study. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* **108**, 2517–2525 (2023).
43. Tella, S. H., Kommalapati, A., Yaturu, S. & Kebebew, E. Predictors of Survival in Adrenocortical Carcinoma: An Analysis From the National Cancer Database. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* **103**, 3566–3573 (2018).
44. Hescot, S. *et al.* Screening for Prognostic Biomarkers in Metastatic Adrenocortical Carcinoma by Tissue Micro Arrays Analysis Identifies P53 as an Independent Prognostic Marker of Overall Survival. *Cancers (Basel)* **14**, 2225 (2022).
45. Reles, A. *et al.* Correlation of p53 mutations with resistance to platinum-based chemotherapy and shortened survival in ovarian cancer. *Clin Cancer Res* **7**, 2984–2997 (2001).

46. Duffy, M. J., Tang, M., Rajaram, S., O'Grady, S. & Crown, J. Targeting Mutant p53 for Cancer Treatment: Moving Closer to Clinical Use? *Cancers (Basel)* **14**, 4499 (2022).
47. Lippert, J., Fassnacht, M. & Ronchi, C. L. The role of molecular profiling in adrenocortical carcinoma. *Clinical Endocrinology* **97**, 460–472 (2022).
48. Leal, L. F. *et al.* Inhibition of the Tcf/beta-catenin complex increases apoptosis and impairs adrenocortical tumor cell proliferation and adrenal steroidogenesis. *Oncotarget* **6**, 43016–43032 (2015).
49. Chabre, O. *et al.* Serum miR-483-5p and miR-195 are predictive of recurrence risk in adrenocortical cancer patients. *Endocrine-Related Cancer* **20**, 579–594 (2013).
50. Brabo, E. P., Moraes, A. B. & Neto, L. V. The role of immune checkpoint inhibitor therapy in advanced adrenocortical carcinoma revisited: review of literature. *J Endocrinol Invest* **43**, 1531–1542 (2020).
51. Xu, F. *et al.* Tumor mutational burden presents limiting effects on predicting the efficacy of immune checkpoint inhibitors and prognostic assessment in adrenocortical carcinoma. *BMC Endocr Disord* **22**, 130 (2022).
52. Wang, D. *et al.* Efficacy and Safety of Trametinib in Neurofibromatosis Type 1-Associated Plexiform Neurofibroma and Low-Grade Glioma: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Pharmaceuticals (Basel)* **15**, 956 (2022).
53. Lippert, J. *et al.* Targeted Molecular Analysis in Adrenocortical Carcinomas: A Strategy Toward Improved Personalized Prognostication. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* **103**, 4511–4523 (2018).
54. Cytovation AS. *A Phase 1b/2a, Open-Label, Multi-Center Study of CyPep-1 in Combination With Pembrolizumab to Evaluate the Efficacy and Safety of CyPep-1 in Patients With Advanced or Metastatic Head and Neck Squamous Cell Carcinoma*

*(HNSCC), Melanoma, or Triple-Negative Breast Cancer (TNBC) (CATALYST).*

<https://clinicaltrials.gov/study/NCT05383170> (2023).

55. Lavoie, J.-M. *et al.* Whole-genome and transcriptome analysis of advanced adrenocortical cancer highlights multiple alterations affecting epigenome and DNA repair pathways. *Cold Spring Harb Mol Case Stud* **8**, a006148 (2022).
56. Zhao, E. Y. *et al.* Homologous Recombination Deficiency and Platinum-Based Therapy Outcomes in Advanced Breast Cancer. *Clinical Cancer Research* **23**, 7521–7530 (2017).

## **RCP moléculaire pour les patients porteurs de corticosurrénalome avancé : étude descriptive rétrospective multicentrique au sein du réseau ENDOCAN-COMETE**

**Contexte :** Le corticosurrénalome (CS) est une tumeur rare du cortex surrénalien avec moins de 100 cas par an en France. Le pronostic des patients atteints de CS est globalement mauvais : à 5 ans, la survie des formes métastatiques est inférieure à 15%. A un stade avancé, le traitement repose sur l'association Mitotane et chimiothérapie à base de platine comme démontré dans l'étude prospective FIRM-ACT. Les recommandations récentes proposent en seconde ligne d'inclure les patients dans les essais thérapeutiques s'ils sont disponibles en alternative à la chimiothérapie. Les profils « omics » des CS ont été largement étudiés sans qu'à ce jour l'émergence d'une ou plusieurs cibles thérapeutiques ait permis l'amélioration du pronostic des patients. En pratique clinique, le taux de participation de ces patients aux RCP moléculaires et le bénéfice secondaire n'a pas été décrit. Nous avons souhaité à travers cette étude descriptive rétrospective multicentrique au sein du réseau ENDOCAN-COMETE, étudier l'impact de la médecine de précision sur la prise en charge des patients atteints de CS avancés ayant bénéficié d'une RCP moléculaire entre 2009-2022.

**Patients et méthodes :** inclusion des patients avec CS avancés non résécables ayant bénéficié d'un profil moléculaire entre 2002 et 2009 dans le réseau ENDOCAN-COMETE. Recueil des caractéristiques cliniques et moléculaires. Analyse et classement des anomalies moléculaires les plus prévalentes. Description de la survie globale (SG), survie sans progression (SSP) selon critères RECIST 1.1 des patients ayant bénéficié d'une thérapie ciblée sur anomalie moléculaire (TCAM). Comparaison du profil de survie long au profil de survie court.

**Résultats :** 78 patients ont été inclus (2 CS avancés, 40 métachrones, 36 synchrones). La médiane de survie globale était de 49,4 mois. La médiane de survie sans récurrence était de 2,25 mois. La médiane de survie sans progression en première ligne thérapeutique était de 6,7 mois, 59 patients avaient bénéficié d'une L1 par Platine-Etoposide (+/- Doxorubicine) et Mitotane. Les quatre mutations les plus fréquemment retrouvées en population général étaient une anomalie de TP53 (28,2%), RB1 (10,3%), CTNNB1 (10,3%), CDKN2A (6,4%). La voie p53 était la voie cellulaire la plus touchée (43,6%). Douze patients ont bénéficié d'une TCAM. Une réponse complète fut obtenue sous double immunothérapie chez un patient MSI. Une réponse partielle et une stabilité furent également observées. La majorité des patients ont progressé sous TCAM. La comparaison du profil survie long au profil survie courte a mis en évidence la présence de facteurs de mauvais pronostic préalablement connus.

**Conclusion :** Notre étude multicentrique rétrospective a rapporté des données en monde réel sur l'apport de la médecine moléculaire chez des patients avec CS avancés. Quinze pourcents (15,4%) de la population ont bénéficié d'une TCAM dont 3 semblent en avoir tiré un bénéfice clinique. De nombreux progrès restent à réaliser notamment via le ciblage des voies p53 et Wnt/ $\beta$ -caténine fréquemment mutées et sans cible thérapeutique disponible à ce jour. Nos résultats mettent en lumière les obstacles à franchir avant de proposer une médecine de précision efficace dans le CS.

## **Molecular profiling for patients with advanced adrenocortical carcinoma: multicenter retrospective descriptive study within the ENDOCAN-COMETE network**

**Background:** Adrenocorticaloma (ACC) is a rare tumor of the adrenal cortex with fewer than 100 cases per year in France. The prognosis of patients with ACC is generally poor: at 5 years, survival for metastatic forms is less than 15%. At an advanced stage, treatment is based on the combination of Mitotane and platinum-based chemotherapy as demonstrated in the prospective FIRM-ACT study. Recent recommendations secondly propose including patients in therapeutic trials if they are available as an alternative to chemotherapy. The "omics" profiles of ACC have been widely studied without, to date, the emergence of one or more therapeutic targets having led to an improvement in patient prognosis. In clinical practice, the participation rate of these patients in molecular meeting and the secondary benefit has not been described. Through this multicenter retrospective descriptive study within the ENDOCAN-COMETE network, we wanted to study the impact of precision medicine on the management of patients with advanced ACC who received molecular meeting between 2009-2022.

**Patients and methods:** inclusion of patients with unresectable advanced ACC who underwent a molecular profile between 2002 and 2009 in the ENDOCAN-COMETE network. Collection of clinical and molecular characteristics. Analysis and classification of the most prevalent molecular abnormalities. Description of overall survival (OS), progression-free survival (PFS) according to RECIST 1.1 criteria of patients who received a molecularly matched treatment (MMT). Comparison of the long survival profile to the short survival profile.

**Results:** 78 patients were included (2 advanced, 40 metachronous, 36 synchronous). Median overall survival was 49.4 months. The median recurrence-free survival was 2.25 months. The median progression-free survival in first-line therapy was 6.7 months, 59 patients had benefited from L1 with Platinum-Etoposide (+/- Doxorubicin) and Mitotane. The four mutations most frequently found in the general population were an anomaly of TP53 (28.2%), RB1 (10.3%), CTNNB1 (10.3%), CDKN2A (6.4%). The p53 pathway was the most affected cellular pathway (43.6%). Twelve patients benefited from TCAM. A complete response was obtained under dual immunotherapy in an MSI patient. A partial response and stability were also observed. The majority of patients progressed on MMT. The comparison of the long survival profile to the short survival profile highlighted the presence of previously known poor prognostic factors.

**Conclusion:** Our retrospective multicenter study reported real-world data on the contribution of molecular medicine in patients with advanced ACC. Fifteen percent (15.4%) of the population benefited from MMT, 3 of whom appear to have derived clinical benefit from it. Much progress remains to be made, particularly through targeting the p53 and Wnt/ $\beta$ -catenin pathways, which are frequently mutated and have no therapeutic target available to date. Our results highlight the obstacles to overcome before offering effective precision medicine in ACC.