



*Université Lille 2*  
*Droit et Santé*

UNIVERSITÉ LILLE 2 DROIT ET SANTE  
**FACULTÉ DE MÉDECINE HENRI WAREMBOURG**  
Année : 2014

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT  
DE DOCTEUR EN MÉDECINE

**Métastases surrenaliennes dans les cancers broncho-pulmonaires non  
à petites cellules : épidémiologie, prises en charge  
médicales et chirurgicales.**

Présentée et soutenue publiquement le 06 Juin 2014 à 18h  
Au Pôle Recherche

**Par Tiphanie VANPARIS**

---

**JURY**

**Président :**

**Monsieur le Professeur LAFITTE Jean-Jacques**

**Assesseurs :**

**Monsieur le Professeur CARNAILLE Bruno**

**Monsieur le Professeur SCHERPEREEL Arnaud**

**Monsieur le Docteur AKKAD Rias**

**Directeur de Thèse :**

**Monsieur le Docteur DHALLUIN Xavier**

---

## Liste des abréviations

ADK	Adénocarcinome
AEG	Altération de l'État Général
CBP	Carcinome Broncho-Pulmonaire
CBPNPC	Carcinome Broncho-Pulmonaire Non à Petites Cellules
CHRU	Centre Hospitalo-Universitaire de Lille
HR	Hazard Ratio
IC	Intervalle de Confiance
LID	Lobe Inférieur Droit
LSD	Lobe Supérieur Droit
LSG	Lobe Supérieur Gauche
NE GC	Neuro-Endocrine à Grandes Cellules
OMS	Organisation Mondiale de Santé
TEP	Tomographie par Émission de Positons

# Table des matières

<b>RÉSUMÉ</b> .....	<b>1</b>
<b>INTRODUCTION</b> .....	<b>2</b>
<b>A. Le cancer broncho-pulmonaire</b> .....	<b>2</b>
1. <u>Épidémiologie</u> .....	2
2. <u>Généralités</u> .....	4
<b>B. Les métastases surrénaliennes</b> .....	<b>5</b>
<b>C. Les difficultés de prise en charge des cancers broncho-pulmonaires métastatiques</b> .....	<b>6</b>
<b>D. Les difficultés actuelles</b> .....	<b>7</b>
<b>OBJECTIFS DE CE TRAVAIL</b> .....	<b>8</b>
<b>MATÉRIELS ET MÉTHODES</b> .....	<b>9</b>
<b>A. Critères d'inclusion et d'exclusion</b> .....	<b>9</b>
<b>B. Recueil des données</b> .....	<b>10</b>
<b>C. Analyse statistique</b> .....	<b>12</b>
<b>RÉSULTATS</b> .....	<b>14</b>
<b>A. Caractéristiques de la population</b> .....	<b>14</b>
<b>B. Description globale de la population avec cancers broncho-pulmonaires et métastases surrénaliennes</b> .....	<b>15</b>
1. <u>Description de la population avec cancers broncho-pulmonaires et métastases surrénaliennes</u> .....	15

2.	<u>Survie globale de la population avec cancers broncho-pulmonaires et métastases surrenaliennes</u> .....	19
3.	<u>Réponse aux traitements de la population avec cancers broncho-pulmonaires et métastases surrenaliennes</u> .....	23
<b>C.</b>	<b>Description globale de la population avec cancers broncho-pulmonaires et uni-métastatiques sur la surrenale</b> .....	25
1.	<u>Description de la population avec cancers broncho-pulmonaires et métastase surrenalienne unique</u> .....	25
2.	<u>Survie globale de la population avec cancers broncho-pulmonaires et métastase surrenalienne unique</u> .....	28
3.	<u>Réponse aux traitements de la population avec cancers broncho-pulmonaires et métastases surrenaliennes</u> .....	32
4.	<u>Place des traitements locaux à visée curatrice</u> .....	35
<b>D.</b>	<b>Description globale de la population avec cancers broncho-pulmonaires oligométastatiques</b> .....	37
1.	<u>Description de la population avec cancers broncho-pulmonaires oligométastatiques</u> .....	37
2.	<u>Survie globale de la population avec cancers broncho-pulmonaires oligométastatiques</u> .....	38
	<b>DISCUSSION</b> .....	<b>40</b>
<b>A.</b>	<b>Synthèse des résultats</b> .....	40
1.	<u>Description globale de la population avec cancers broncho-pulmonaires et métastases surrenaliennes</u> .....	40
2.	<u>Description globale de la population avec cancers broncho-pulmonaires et métastase surrenalienne unique</u> .....	41
3.	<u>Description globale de la population avec cancers broncho-pulmonaires oligométastatiques</u> .....	42
4.	<u>La place de la chirurgie</u> .....	43

<b>B. Les cancers broncho-pulmonaires et métastases surrenaliennes</b>	43
<b>C. Les cancers broncho-pulmonaires uni-métastatiques sur la surrenale</b>	46
1. <u>Les différences épidémiologiques en cas d'atteinte surrenalienne isolée</u>	47
2. <u>L'atteinte surrenalienne unique</u>	47
3. <u>La survie globale en cas d'atteinte surrenalienne isolée</u>	48
4. <u>La surrenale isolée, même réponse à la chimiothérapie ?</u>	49
5. <u>La surrenale isolée, la place de la chirurgie?</u>	49
6. <u>La surrenale isolée, la place de la radiothérapie?</u>	53
<b>D. Les cancers broncho-pulmonaires oligométastatiques</b>	54
<b>E. Limites de l'étude</b>	55
<b>CONCLUSION</b>	57
<b>BIBLIOGRAPHIE</b>	58
<b>ANNEXES</b>	64

# RÉSUMÉ

**Contexte** : 55% des cancers broncho-pulmonaires (CBP) sont découverts à un stade métastatique, 7% avec une atteinte surrénalienne. Les prises en charge des stades IV bénéficient désormais de la chirurgie en cas d'atteinte unique.

**Méthode** : il s'agit d'une étude rétrospective, observationnelle et monocentrique menée de Janvier 1994 à Janvier 2014, réalisée chez des patients suivis dans le service de Pneumologie et Oncologie Thoracique de l'Hôpital Calmette de Lille. Les principaux critères d'inclusion sont la présence d'un CBP non à petites cellules (CBPNPC), métastatique avec au moins une lésion secondaire surrénalienne.

**Résultats** : 294 patients ont été inclus, dont 54 avec atteinte unimétastatique surrénalienne. La médiane de survie globale est de 4,3 mois. Les facteurs de bon pronostic sont l'absence de tabagisme (HR : 0,526, IC 95% : 0,289-0,958), l'atteinte ipsilatérale de la surrénale par rapport à la tumeur bronchique (HR : 0,644, IC 95% : 0,453-0,916) avec une survie de plus d'1,5 mois en cas d'atteinte unilatérale versus bilatérale ( $p=0,0227$ ). En cas d'atteinte isolée de la surrénale, la médiane de survie globale est meilleure de 8,4 mois contre 4 mois si plurimétastatique ( $p=0,0132$ ). Les caractéristiques épidémiologiques sont semblables à la population globale en dehors d'une plus grande proportion d'hommes ( $p=0,0148$ ). Il n'y a pas de différence de survie selon la localité de la surrénale. Cette sous-population bénéficie plus de chimiothérapie et répond mieux au trois premières cures ( $p=0,039$ ). L'atteinte unimétastatique permet également l'accès à la chirurgie comme pour 6 de nos patients dont 2 avec traitement bifocal. Leurs survies sont très bonnes de 12,6 mois (non décédée) et 85,9 mois. Le CBPNPC oligométastatique sur au moins la surrénale est de moins mauvais pronostic en cas d'atteinte cérébrale (isolée de

meilleur pronostic que multiples ( $p=0,0375$ ) ou pulmonaire associées que hépatique ou osseuse.

**Conclusion** : Les CBPNPC avec métastases surrenaliennes ont un pronostic sombre. La sous-population d'unimétastatique a une meilleure survie, accédant à des traitements curatifs comme la chirurgie et la radiothérapie. Ces indications sont à mieux cerner notamment selon les caractéristiques des patients.

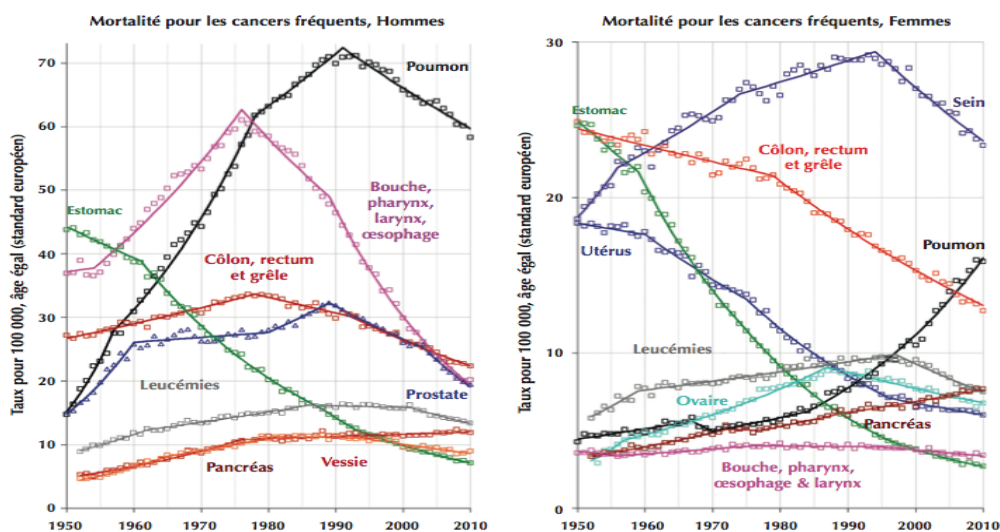
# INTRODUCTION

## E. Le cancer broncho-pulmonaire

### 3. Épidémiologie

Le cancer broncho-pulmonaire est un problème de santé publique sérieux par sa fréquence mais aussi par sa mortalité. Il est le cancer le plus fréquent chez l'homme, représentant 17% de tous les cancers mondiaux en 2008 (1).

Dans le monde, 12,7 millions de cancers broncho-pulmonaires ont été diagnostiqués en 2008, entraînant 7,6 millions de décès. En Europe, la tendance est identique avec une 4<sup>ème</sup> place en terme d'incidence (presque 410 000 cas européens diagnostiqués en 2012) et un taux de mortalité en première position à 353 500 personnes par an (2). En France selon les dernières données de l'INCA (Institut National du Cancer), en 2012, l'incidence était de 39 495 nouveaux cas diagnostiqués (4<sup>ème</sup> place) soit environ 11% des diagnostics oncologiques, pour une mortalité de 29 949 soit 20,2% de la mortalité générale (1<sup>ère</sup> place toutes causes confondues). Chez la femme, ce taux de décès gagne environ 4% par an.



**Figure 1 :** Évolution du taux de mortalité selon les différents cancers, à gauche chez l'homme, à droite chez la femme. (3)



Cette décroissance chez l'homme s'explique principalement par la baisse de l'incidence du tabagisme (4). Les autres étiologies sont surtout représentées par le tabagisme passif, les maladies professionnelles (hydrocarbures aromatiques polycycliques, l'amiante, ...) (5-6). Il existe des phénomènes potentialisateurs comme la pollution atmosphérique.

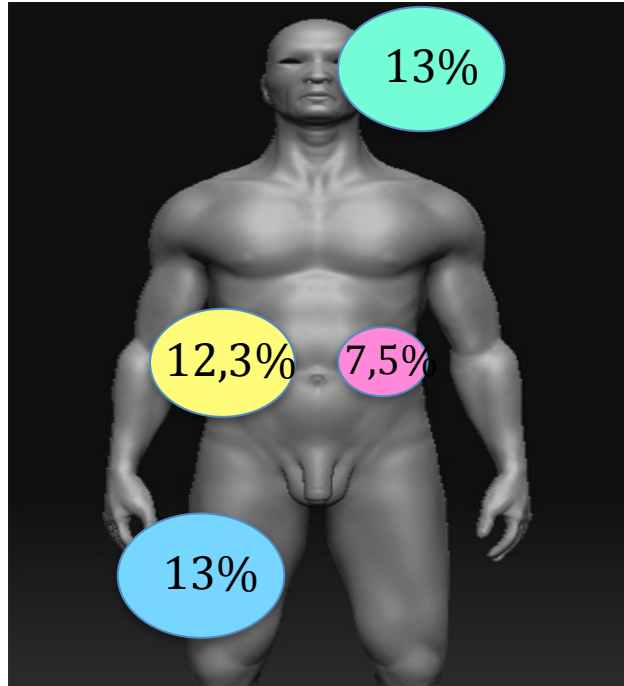
#### 4. Généralités

Les cancers broncho-pulmonaires sont divisés en deux grandes classes principales : les cancers à petites cellules et les non à petites cellules, en grande majorité à 85%. Parmi ce dernier groupe, on retrouve principalement les adénocarcinomes (50%), les carcinomes épidermoïdes (30%) et les carcinomes à grandes cellules (2 à 20%) (7).

Le cancer broncho-pulmonaire dispose de deux voies principales de dissémination. La première est la voie lymphatique. Elle conduit plutôt les cellules anormales aux relais ganglionnaires mais aussi à d'autres organes comme les surrénales et la rate (8). La deuxième voie utilisée est la voie hématogène. Elle est la plus fréquemment sollicitée, soit après passage par la voie lymphatique, soit directement par effraction de la paroi vasculaire sanguine. Les cellules circulantes à partir d'un cancer broncho-pulmonaire sont déversées dans les veines pulmonaires, puis le cœur gauche et la grande circulation, donnant des métastases ubiquitaires, notamment le plus fréquemment aux niveaux osseux, hépatique, cérébral et surrénalien.

Déjà en 1955, des études autopsiques exposaient l'importance de la dissémination métastatique avec 39,4% de métastases hépatiques, 33,5% de

métastases surrenaliennes, 25,7% de métastases cérébrales et 14,6% osseuses (9). Au moment du diagnostic, celles-ci sont estimées à 12,3% d'hépatiques, 7,5% surrenaliennes, 13% cérébrales et 13% osseuses (10).



**Figure 2 :** répartition des métastases synchrones des CBP.

Selon l'InCA, presque 55% des cancers broncho-pulmonaires sont diagnostiqués au stade métastatique, 25% au stade uniquement localisé (stades I et II) et 20% au stade localement avancé (stade III). La survie relative à 5 ans des patients de stade IV est d'environ 3,8%, contre 52,6% pour les stades I et II et 23,7% au stade III.

#### **F. Les métastases surrenaliennes**

Lors d'autopsies, les métastases sont les anomalies les plus fréquemment retrouvées au niveau des surrénales. Ces lésions peuvent être secondaires le plus souvent à un primitif pulmonaire (35%) mais aussi gastrique (14%), oesophagien (12%), hépatique (10%), rénal ou cutané. Les métastases surrenaliennes synchrones sont retrouvées dans 5 à 8% des cancers broncho-pulmonaires. Hors

55% des cancers broncho-pulmonaires sont métastatiques au moment du diagnostic. Leur diagnostic est posé par l'imagerie : le plus souvent grâce à la tomodensitométrie, l'IRM abdominale, mais aussi grâce au TEP-scanner ou plus rarement maintenant par échographie abdominale. La difficulté première est de différencier la tumeur secondaire maligne de l'adénome surrénalien. Les métastases surrénaliennes sont le plus souvent asymptomatiques (symptômes présents dans 4% des cas tous cancers confondus) (11), sauf lorsqu'elles se compliquent d'une hémorragie ou d'une fracture (12-13). 49% des métastases surrénaliennes tous cancers confondus sont bilatérales au moment du diagnostic. Peu de documentation existe sur les métastases surrénaliennes des cancers broncho-pulmonaires en dehors des approches chirurgicales.

### **G. Les difficultés de prise en charge des cancers broncho-pulmonaires métastatiques**

Le CBP métastatique correspond au stade IV dans la classification TNM. Selon les recommandations officielles, le seul traitement recommandé est la chimiothérapie palliative.

Les CBP bénéficient d'une nouvelle classification à l'intérieur du stade IV. En effet, à présent, il est nécessaire de distinguer les cancers uni-métastatiques (c'est-à-dire ne possédant qu'une seule lésion secondaire), des cancers oligo-métastatiques et ceux pluri-métastatiques. Rubin lance l'idée de sous-diviser les M1 actuels en M0 pour une seule métastase, M1 pour oligométastase et M2 pour plusieurs métastases (14). La définition d'oligométastatique a été évoquée pour la première fois par Hellman en 1995 (15). Il s'agit d'un cancer possédant de une à maximum cinq métastases toutes traitables.

Depuis les progrès réalisés sur les métastases cérébrales, la chirurgie trouve une place limitée dans les CBP de stade IV. En effet chez les uni-métastatiques au niveau du cerveau, les travaux de Luketich, Hoseok et Bonnette ont montré une amélioration de la survie en cas de traitement bifocal (16-17-18). La tumeur pulmonaire primitive est alors traitée comme un stade localisé par chirurgie tandis que la lésion secondaire cérébrale peut bénéficier d'un traitement chirurgical ou par radiothérapie curative. Sur le même principe, plusieurs équipes ont utilisé ce concept pour traiter la surrenale.

Cette nouvelle classification et ces nouvelles approches thérapeutiques permettent de proposer au patient de stade IV un traitement curatif. La médiane de survie globale peut ainsi espérer être améliorée.

#### **H. Les difficultés actuelles**

Alors que la prise en charge des patients uni-métastatiques avec atteinte cérébrale devient codifiée, celle sur les métastases surrenaliennes n'est pas encore clairement définie. En effet, peu d'études existent sur l'épidémiologie et les facteurs de bon pronostic d'une métastase surrenalienne d'un primitif pulmonaire. Les essais thérapeutiques tentent de prouver un bénéfice de la chirurgie, et de déceler des facteurs de bon pronostic. Dans la littérature, la plupart des articles incluent les données des métastases métachrones, ou d'autres cancers avec atteinte surrenalienne secondaire.

## **OBJECTIFS DE CE TRAVAIL**

85% des CBP sont non à petites cellules. Peu de données épidémiologiques existent sur le CBPNPC avec métastases surrenaliennes initiales. Pourtant, il s'agit d'un cas de figure fréquent puisque 60% des cancers sont découverts à un stade métastatique, dont environ 15% avec métastases des glandes surrénales. De nouvelles approches thérapeutiques concernant les cancers pauci-métastatiques éclosent, nécessitant une analyse de cette sous-population.

- Le premier et principal objectif de ce travail est avant tout descriptif. Il s'agit de réaliser une étude épidémiologique afin de mieux définir la population de patients atteints de CBPNPC et d'emblée métastatique au niveau surrenalien. Ce premier point sera complété de l'analyse des facteurs de bon et mauvais pronostic dans cette population.
- L'objectif secondaire sera de comparer les patients uni-métastatiques sur la surrenale versus les multi-métastatiques ; mais aussi de décrire les particularités des oligométastatiques.
- Les objectifs tertiaires seront d'évaluer l'efficacité de la chimiothérapie et des autres stratégies thérapeutiques.

# MATÉRIELS ET MÉTHODES

Il s'agit d'un travail rétrospectif, observationnel et monocentrique. Les patients inclus ont tous été suivis pour un CBP dans le service de Pneumologie et Oncologie Thoracique au sein de l'Hôpital Calmette du Centre Hospitalo-Universitaire de Lille. Tous les patients suivis pour un carcinome dans ce service depuis 1986 ont été répertoriés dans un fichier informatisé.

## D. Critères d'inclusion et d'exclusion

Pour être inclus les patients devaient être âgés de plus de 18 ans et être atteints d'un CBPNPC de stade IV d'emblée, avec :

- présence d'au moins une métastase surrénalienne synchrone, c'est-à-dire présente lors du diagnostic initial.
- preuve anatomopathologique d'un carcinome non à petites cellules.
- présence au moment du diagnostic d'un scanner thoracique avec coupes hépatiques et surrénaliennes.

Les critères d'exclusion étaient :

- CBP avec présence d'une mutation EGFR ou ALK.
- dossiers avec données insuffisantes, c'est-à-dire avec au moins 2 données manquantes parmi : les autres métastases recensées, la latéralité de l'atteinte de la surrénale, la date de décès ou de dernier suivi, la prise en charge thérapeutique.
- présence d'un cancer métachrone.

La période d'inclusion s'est étendue de Janvier 1994 à Janvier 2014. Les principales

évaluations de l'étude étaient l'estimation des temps de survie de chaque patient décédé ou de la totalité de la période entre la découverte initiale du diagnostic et la date de dernier suivi, selon la présence d'une ou plusieurs métastases surrenaliennes plus ou moins associées à d'autres métastases.

Les évaluations secondaires sont l'appréciation de la médiane de survie selon la présence de métastases et leur nombre, le schéma de traitement, les particularités TNM de la tumeur et les particularités du patient (âge, sexe, tabagisme, score OMS).

### **E. Recueil des données**

Toutes les données recueillies sont issues des courriers enregistrés dans le dossier médical informatisé du patient (logiciel Sillage) ou directement extraits du dossier médical papier.

Sont réunies :

- Les caractéristiques du patient : sexe, âge au diagnostic, statut tabagique avec totalité du tabagisme en paquets-années (nombre de cigarettes fumées par jour multiplié par le nombre d'années de tabagisme actif), score OMS (*annexe 1*).
- Les caractéristiques de la tumeur broncho-pulmonaire : date du diagnostic (qui correspond à la date du résultat anatomopathologique positif), la localisation pulmonaire, le statut local et ganglionnaire (classification TNM : *annexe 2*), la taille initiale de la tumeur en mm, l'anatomopathologie (adénocarcinome, carcinome épidermoïde, autre carcinome : anaplasique à grandes cellules, carcinome à grandes cellules, sarcomatoïde) avec ou sans mutation retrouvée (EGFR, ALK, KRAS).

- La dissémination métastatique : recensement des métastases découvertes avec précision sur les organes envahis (pulmonaire, pleural, cérébral, hépatique, osseux, et autres), le nombre de métastases par organe concerné, le nombre total de sites métastatiques.
- Les caractéristiques des métastases surrenaliennes : taille en mm, latéralité par rapport à la tumeur broncho-pulmonaire initiale.
- Les traitements : prescription de chimiothérapie : nombre de lignes, nombre de cures, produits utilisés en première, deuxième puis troisième ligne. Traitement chirurgical : lobectomie, pneumonectomie ou résection atypique, surrénalectomie.
- La réponse aux traitements proposés après trois cures de chimiothérapie de première ligne et après six cures : évolution de la taille de la tumeur locale et de la métastase surrenalienne au scanner coupes fines en mm (différence entre la taille lors de la réévaluation par rapport à la taille initiale), évolution de la SUV de la tumeur locale et de la métastase surrenalienne au TEP scanner.

Les décisions de réponse, de stabilité ou de progression de l'atteinte carcinologique ont été définies grâce au scanner thoracique avec coupes hépatiques et surrenaliennes selon les critères RECIST 1.1 (*annexe 3*) (à partir de 2010) et selon la réponse clinique et scannographique (avant 2010). Cette évaluation regroupe les données de l'examen clinique, les critères RECIST, l'imagerie cérébrale et un examen d'imagerie nucléaire (tomographie par émission de positons depuis 2002 ou scintigraphie osseuse). Cette appréciation de l'évolution carcinologique était réalisée toutes les trois cures. Les données sont ensuite comparées à celles du bilan initial



pré-thérapeutique. Quatre conclusions sont ainsi possibles : la progression, la stabilité, la réponse partielle ou la réponse complète de la maladie sous traitement. Les patients décédés avant la réévaluation sont considérés en progression.

- Les causes d'absence de réévaluation : décès précoce, altération majeure de l'état général, refus du patient de poursuivre les traitements, pathologie aigue intercurrente contre-indiquant la poursuite des traitements.
- La survie globale : date du décès ou du dernier suivi du patient auquel est soustraite la date de diagnostic du cancer. La survie sans progression est définie par la soustraction entre la date de découverte de récidence moins la date du diagnostic (c'est-à-dire la date du diagnostic anatomopathologique positif).

## **F. Analyse statistique**

Les variables qualitatives sont exprimées en nombre absolu et pourcentage. Les variables numériques sont décrites selon leur moyenne, leurs valeurs minimale et maximale.

Pour étudier le lien entre deux paramètres qualitatifs, les tests du Chi-deux ou de Fisher exact ont été utilisés. Les tests de Student ou du U de Mann-Whitney ont été utilisés pour la comparaison d'un paramètre numérique entre deux groupes.

Pour étudier la survenue d'un événement, les analyses de survie sont employées. L'analyse bivariée entre les facteurs de risques et la survenue de cet événement a été calculée par le test du Log-rank, les courbes de Kaplan Meier pour les variables qualitatives et le modèle de Cox pour les paramètres numériques. Les paramètres significatifs en bivariée et suffisamment renseignés, ont ensuite été introduits dans

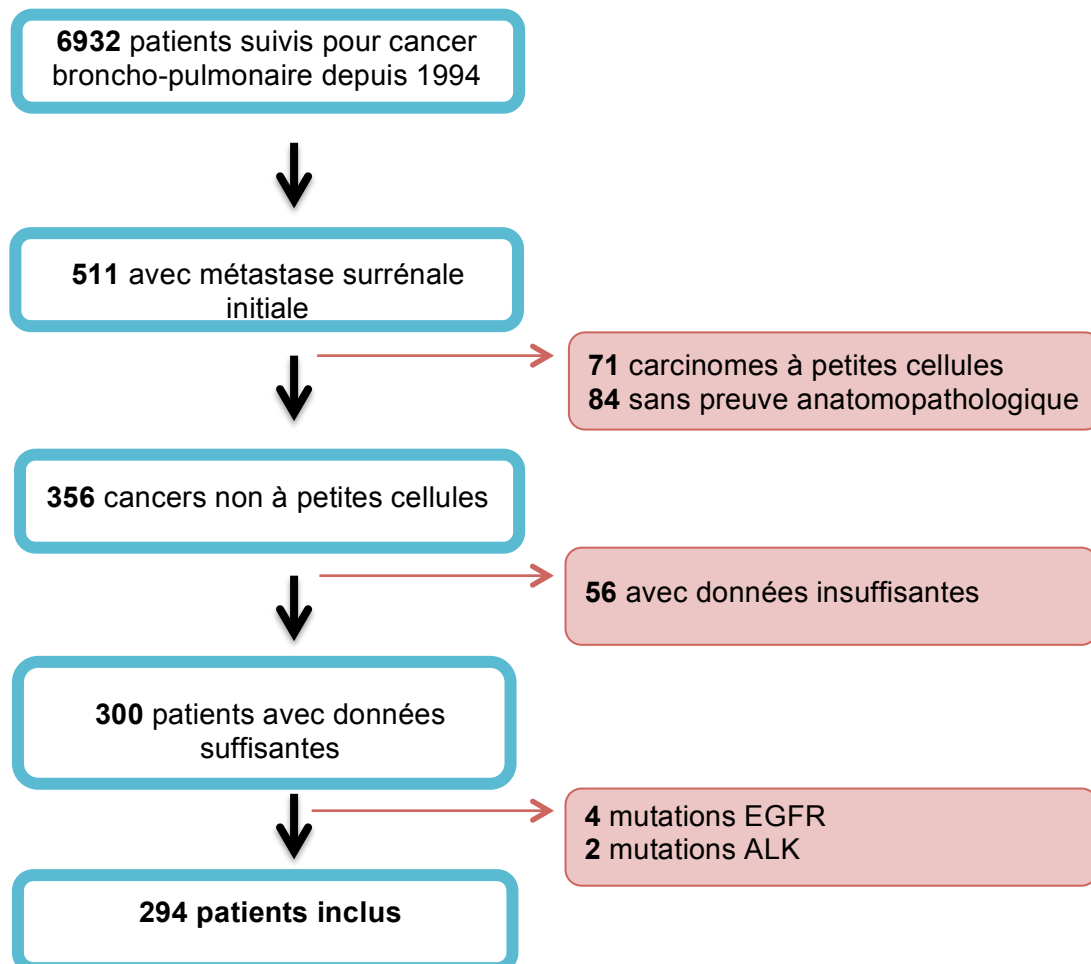
un modèle de Cox multivarié. La simplification de ce modèle a été réalisée par une méthode de sélection pas à pas. Seul le modèle final prenant en compte ces simplifications a été présenté. Les Hazard Ratio ont été exprimés avec un intervalle de confiance de 95%.

L'analyse statistique a été réalisée avec l'aide de l'unité de méthodologie biostatistique du CHRU de Lille. Le niveau de significativité a été fixé à 5%. Les analyses statistiques ont été faites avec le logiciel Prism 5 (Graph pad) et le logiciel SAS (SAS Institute version 9.3).

# RÉSULTATS

## E. Caractéristiques de la population

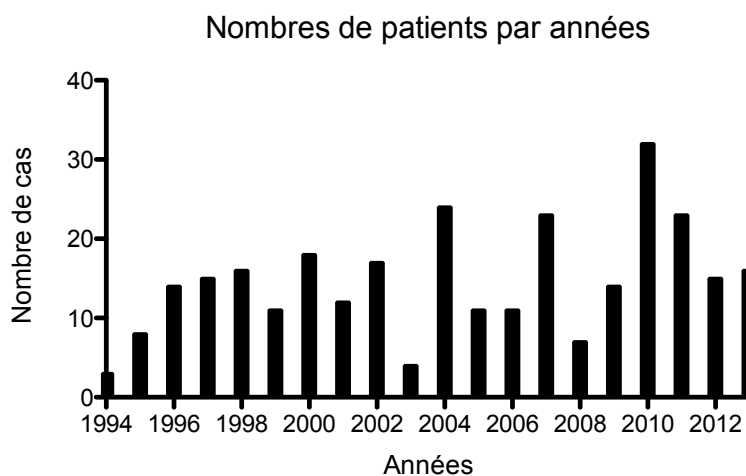
Initialement, la base de données des patients suivis pour un carcinome comprenait 7902 patients, dont 6932 présentaient un CBP. Parmi cette population, 511 avaient une métastase initiale surrénalienne présente au scanner thoracique avec coupes hépatiques et surrénaliennes. Certains patients n'ont pas pu bénéficier de recherche histologique en raison soit du refus du patient, soit d'une altération marquée de l'état général, soit de l'absence de thérapeutique à proposer ensuite.



**Figure 3 :** Diagramme de flux de l'étude

Cette étude se base donc sur les données de 294 patients, répartis comme tel selon

leur année de diagnostic initial.



***Histogramme 1 : répartition des patients selon l'année de découverte du CBP.***

## F. Description globale de la population avec cancers broncho-pulmonaires et métastases surrénaliennes

### 1. Description de la population avec cancers broncho-pulmonaires et métastases surrénaliennes.

	n=	Total n=294
<b>CARACTÉRISTIQUES PATIENT</b>		
âge	289	58,7 (31,1-85,8)
Sexe masculin	294	246 (83,7%)
Tabagisme	274	263 (89,5%)
Nombre de PA	257	45,8 (4,2-200)
OMS	0	269
	1	52 (19,3%)
	2	70 (29%)
	3	32 (11,9%)
	4	9 (3,3%)

CARACTÉRISTIQUES TUMEUR		
Taille masse en mm	162	52 (8-160)
T	252	
	1	18 (7,1%)
	2	86 (34,1%)
	3	51 (17,3%)
	4	97 (33%)
N	253	
	0	40 (15,8%)
	1	18 (7,1%)
	2	106 (41,9%)
	3	89 (35,2%)
Histologie	294	
Adénocarcinome		191 (65%)
Épidermoïde		55 (18,7%)
Autres		48 (16,3%)

**Tableau 1 :** descriptif des caractéristiques des patients de l'étude. PA= Paquets-Années

L'âge moyen des patients inclus est de 58,7 ans, le plus jeune ayant 31,1 ans et le plus âgé 85,8 ans. 83,7% des patients sont de sexe masculin, avec presque 90% de tabagiques. 85% des patients présentaient un score OMS inférieur ou égal à 2.

En ce qui concerne la localisation de la métastase surrénalienne, la grande majorité est unilatérale (71,6%, pratiquement les  $\frac{3}{4}$  des patients dans cette étude). Quelque soit la latéralité (homolatérale ou controlatérale à la tumeur pulmonaire), la taille de la métastase est similaire d'environ 3 centimètres.

	n=	Total n=294
<b>CARACTÉRISTIQUES SURRENALE</b>		
Latéralité	281	
Homolatérale		103 (38,8%)
Controlatérale		98 (34,9%)
Bilatérale		80 (28,5%)
Taille masse surrénale homolatérale en mm		33,4 (4-100)
Taille masse surrénale controlatérale en mm		30,4 (10-97)
Surrénale seule		54 (18,6%)

**Tableau 2 :** descriptif des caractéristiques anatomiques des métastases surrenaliennes des patients de l'étude.

L'envahissement métastatique est réparti comme tel.

	n=	Total n=294
Nb de sites métastatiques (en plus de la surrénale)		
	288	
1		95 (33%)
2		81 (28,1%)
3		39 (13,5%)
4		17 (5,9%)
5		2 (0,7%)
Avec autres métastases		
Pulmonaire	290	74 (25,5%)
unique		14 (18,9%)
multiples		60 (81,9%)
Osseuse	290	121 (41,7%)
unique		19 (15,7%)
multiples		102 (84,3%)
Cérébrale	290	108 (37,2%)
unique		37 (34,3%)
multiples		71 (65,7%)
Hépatique	290	71 (24,5%)
unique		14 (19,7%)
multiples		57 (80,3%)
Méta surrénale seule	290	54 (18,6%)
Unilatérale		44 (81,5%)
Bilatérale		10 (18,5%)

**Tableau 3 :** descriptif des caractéristiques de l'envahissement général métastatique des patients de l'étude.

Dans cette population, 18.6% des patients ont une métastase surrénalienne unique.

Tous les patients de l'étude n'ont pas pu bénéficier de traitements systémiques.

	n=	Total n=294
Chimiothérapie	290	191 (65,9%)
Pas de chimiothérapie		99 (34,1%)
<b>Causes d'absence de chimiothérapie</b>	99	
AEG	84	48 (57,1%)
Refus patient		12 (14,3%)
Refus médecin		0 (0%)
Age avancé		7 (8,3%)
Décès précoce		17 (20,3%)

**Tableau 4:** descriptif des caractéristiques des patients de l'étude.

	n=	Total n=294
<b>Réponse à 3 cures</b>	191	
Pas évaluée		34 (17,8%)
Progression		88 (46,1%)
Réponse		69 (36,1%)
<b>Réponse à 6 cures</b>	69	
Pas évaluée		13 (18,8%)
Progression		24 (34,8%)
Réponse		32 (46,4%)

**Tableau 5:** descriptif des réponses à la chimiothérapie des patients de l'étude.

Parmi les 191 patients bénéficiant de chimiothérapie, 17,8% ne sont pas réévalués à 3 cures, la plupart du temps sur altération sévère de l'état général contre-indiquant la poursuite du traitement, ou sur complications de la chimiothérapie. Les décès précoces ont été inclus dans le groupe des progressions. Parmi ceux bénéficiant du bilan de réévaluation à 3 cures par scanner, 69 présentent une stabilité ou une

amélioration de leur pathologie, 88 une progression.

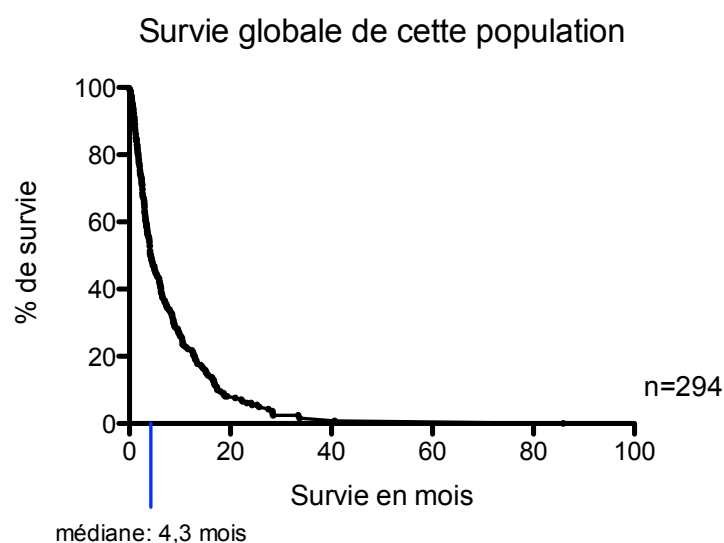
Pour les patients répondeurs à 3 cures, ils ont presque une chance sur deux de répondre après 6 cures de chimiothérapie (46,4%).

	n=	Total n=294
<b>Réponse scannographique à 3 cures</b>	84/157	
Concordance entre masse et surrénale		73 (86,9%)
Meilleure évolution de la masse		7 (8,3%)
Meilleure évolution de la surrénale		4 (4,8%)
<b>Réponse scannographique à 6 cures</b>	35/52	
Concordance entre masse et surrénale		30 (85,7%)
Meilleure évolution de la masse		0 (0%)
Meilleure évolution de la surrénale		5 (14,3%)

**Tableau 6:** descriptif des réponses scannographiques locale et surrénalienne après chimiothérapie des patients de l'étude.

La plupart du temps (86,9% des cas), l'évolution surrénalienne suit la même tendance que l'évolution locale.

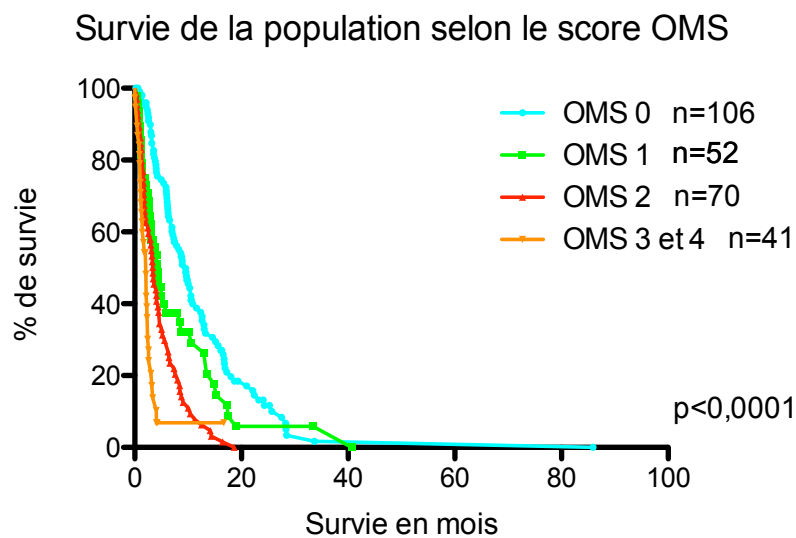
## 2. Survie globale de la population avec cancers broncho-pulmonaires et métastases surrénaliennes



**Figure 4 :** Courbe de survie des patients de l'étude



L'espérance de vie des patients ici est faible, avec une médiane de 4,3 mois. Le sexe féminin semble être de meilleur pronostic avec une médiane de survie de 6,8 mois contre 4,1 mois chez l'homme, différence non significative. Le statut tabagique influence de façon non significative la survie de 8,8 mois chez le non-tabagique, contre 4,1 mois. En revanche, ni l'âge au diagnostic, ni le nombre de paquets-années ne modifient cette survie.

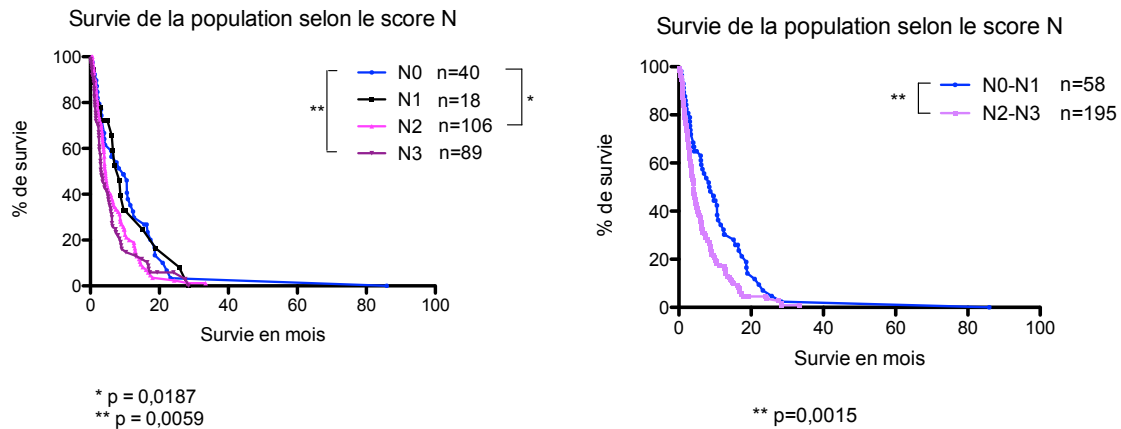


**Figure 5 :** courbe de survie des patients de l'étude selon leur score OMS.

Comme attendu, plus le score OMS est bas, meilleure est la survie. La médiane de survie est de 9,5 mois en cas de score OMS 0, chutant déjà à 4,3 mois en cas de score OMS 1 puis à 3,4 mois si le score OMS est de 2 ; et enfin à 2,1 mois en cas de score OMS 3 à 4. En revanche, le type histologique n'a aucun impact sur la survie.

Les particularités locorégionales du carcinome influencent la survie. Non pas en ce qui concerne la taille de la tumeur pulmonaire, c'est-à-dire le stade T de la classification TNM, mais surtout en fonction du stade N de dissémination

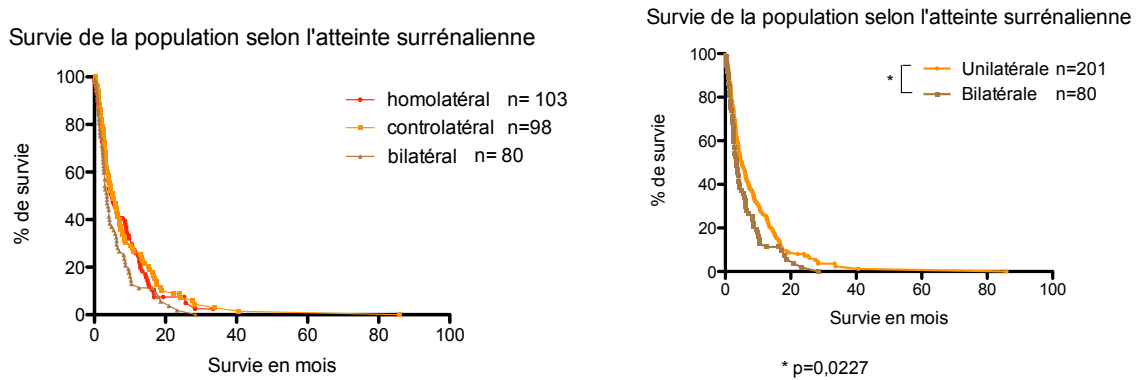
ganglionnaire.



**Figure 6 :** courbes de survie des patients de l'étude selon leur score N de la classification TNM.

La médiane de survie des patients diminue avec l'importance de l'atteinte ganglionnaire. Ainsi, La médiane varie de 9,6 mois pour les stades N0, 8,4 mois pour les N1, à 4,4 mois pour les stades N2. La médiane de survie s'amointrit encore au stade N3 à 3,2 mois. En regroupant les stades N0 et N1 ensemble versus les disséminations ganglionnaires médiastinales et controlatérales N3 et N4, les différences de survie sont plus marquées. La médiane de survie pour les stades N0-N1 est de 8,7 mois contre 4,1 mois pour les N2-N3, différence significatives avec  $p=0,0015$ .

Dans cette population générale, le nombre et la localisation des métastases surréaliennes a une incidence sur la survie.

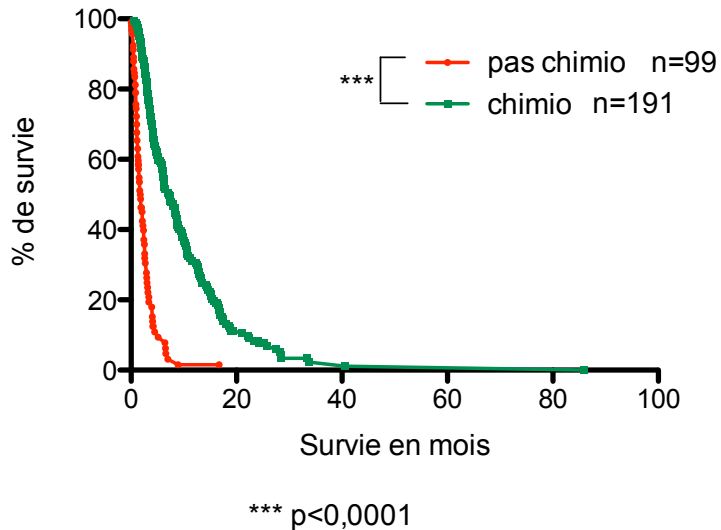


**Figure 7 :** courbes de survie des patients de l'étude, selon le nombre de surrénales atteintes.

L'atteinte bilatérale de la surrénale est de plus mauvais pronostic qu'une atteinte unilatérale. La médiane de survie pour les patients réellement unimétastatique au sens propre du terme est de 5,0 mois, contre 3,5 mois chez ceux avec deux surrénales envahies. En revanche il n'y a aucune différence de survie selon l'ipsi (5,0 mois) ou la controlatéralité (5,5 mois) de l'atteinte surrénalienne unique par rapport à la lésion pulmonaire.

### 3. Réponse aux traitements de la population avec cancers broncho-pulmonaires et métastases surrénaliennes

Survie selon la prescription de chimiothérapie ou pas



**Figure 8 :** courbe de survie des patients de l'étude, selon la prescription de chimiothérapie ou non.

La survie est nettement améliorée par la chimiothérapie avec une médiane de survie de 7,2 mois contre 1,7 mois pour les patients ne pouvant en bénéficier.

Lorsque le traitement par chimiothérapie est prescrit, les patients répondeurs après 3 cures de traitement ont une amélioration significative de leur survie. La réponse à 3 cures de chimiothérapie est primordiale pour l'avenir du patient, puisque s'il répond après ce traitement, sa médiane de survie passe de 12,9 mois contre 4,3 mois en cas contraire. Les patients non réévalués voient leur médiane de survie chuter à 3,6 mois, souvent en raison d'effets secondaires ou d'évènements intercurrents avant l'aboutissement du cycle thérapeutique.

Après 6 cures de première ligne de chimiothérapie, la tendance se confirme. La médiane de survie est respectivement de 14,1 mois pour les non réévalués, puis 12,6 chez les non-répondeurs et enfin 15,1 mois chez les répondeurs.

Donc dans la population générale, en résumé, en analyse multivariée, les facteurs de bon pronostic et aggravant sont les suivants :

	HR	Intervalle de HR	
Non fumeur	0,526	0,289	0,958
Surrénale ipsi-latérale	0,644	0,453	0,916
Nombre de métastases	1,182	1,048	1,334
Nombre de cures	0,919	0,876	0,964
Score OMS élevé	1,234	1,096	1,391

**Tableau 7:** résultats des hazard ratio (HR) des facteurs pronostiques dans la population générale au moins métastatique sur la surrénale.

En analyse multivariée, les facteurs de bon pronostic sont l'absence totale de tabagisme, la présence d'une surrénale ipsilatérale et le nombre élevé de cures. Les facteurs de mauvais pronostic sont un score OMS élevé et un nombre important de sites métastatiques.

## G. Description globale de la population avec cancers broncho-pulmonaires et uni-métastatiques sur la surrenale

### 1. Description de la population avec cancers broncho-pulmonaires et métastase surrenalienne unique

	n=	Population à pls métastases n=240	n=	Surrénale seule n=54		
<b>CARACTÉRISTIQUES PATIENT</b>						
âge	235	58,9 (31,1-86,1)	54	58,0 (40,7-85,6)	p=0,403	
Sexe masculin	240	195 (81,3%)	54	51 (94,4%)	* p=0,0148	
Tabagisme	221	210 (95,0%)	53	53 (100%)	p=0,130	
Nombre de PA	207	44,6 (4,2-200)	50	36,8 (3,2-135)	p=0,085	
OMS	0-1	221	126 (57%)	48	32 (66,7%)	p=0,259
	>=2		95 (43%)		16 (33,3%)	p=0,259
<b>CARACTÉRISTIQUES TUMEUR</b>						
Taille masse en mm	127	51,2 (8-160)	35	54,3 (11-140)	p=0,424	
T	203		49			
	1	15 (7,4%)		3 (6,1%)	p=1	
	2	69 (34%)		17 (34,7%)	p=1	
	3	44 (21,7%)		7 (14,3%)	p=0,323	
	4	75 (36,9%)		22 (44,9%)	p=0,329	
N	203		50			
	0	31 (15,3%)		9 (18%)	p=0,667	
	1	10 (4,9%)		8 (16%)	* p=0,012	
	2	86 (42,4%)		20 (40%)	p=0,873	
	3	76 (37,4%)		13 (26%)	p=0,140	
Histologie	240		54			
Adénocarcinome		161 (67,1%)		30 (55,6%)	p=0,117	
Épidermoïde		42 (17,5%)		13 (24,1%)	p=0,254	
Autres		37 (15,4%)		11 (20,4%)	p=0,415	

**Tableau 8 :** descriptif des caractéristiques des patients avec site métastatique unique sur la surrenale.

Les populations sont comparables, il existe une proportion d'hommes significativement plus importante dans le groupe des métastases surrenaliennes uniques de 94,4% contre 81,6% pour la population multi-métastatique (p=0,0148). Le tabagisme semble moins conséquent dans le groupe des surrenales atteintes de façon isolée, de 36,8 paquets-années en moyenne contre 44,6 pour l'autre groupe.

Par rapport à la population générale, il existe une tendance à la diminution de la

proportion d'adénocarcinomes au profit des deux autres histologies. Il existe une part significativement plus importante de patients N1 chez les unimétastatiques ( $p=0,012$ ), au détriment des stades N3 semble-t'il.

Les deux groupes sont comparables pour la localisation des masses secondaires surrénaliennes.

	n=	Population à pls métastases n=240	n=	Surrénale seule n=54	
<b>CARACTÉRISTIQUES SURRÉNALE</b>					
Latéralité	228		53		
Homolatérale		82 (36%)		21 (39,6%)	$p=0,637$
Controlatérale		76 (33,3%)		22 (41,5%)	$p=0,267$
Bilatérale		70 (30,7%)		10 (18,9%)	$p=0,093$
Taille masse surrénale homolatérale en mm		32,0 (9-95)	20	39,8 (4-100)	$p=0,134$
Taille masse surrénale controlatérale en mm		29,5 (10-97)	19	34,5 (10-90)	$p=0,174$

**Tableau 9 :** descriptif des caractéristiques anatomiques des métastases surrénaliennes des patients de l'étude.

En ce qui concerne les traitements, les patients bénéficiant de chimiothérapie sont plus nombreux en cas de métastases uniques surrénaliennes.

	n=	Population à pls métastases n=240	n=	Surrénale seule n=54	
Chimiothérapie	236	152 (64,4%)	54	39 (72,2%)	$p=0,340$
Pas de chimiothérapie		84 (35,6%)		15 (27,8%)	
<b>Causes d'absence de chimiothérapie</b>					
	84		15		
AEG	73	43 (51,3%)	11	5 (45,5%)	$p=0,517$
Refus patient		9 (10,7%)		3 (27,3%)	$p=0,188$
Refus médecin		0 (0%)		0 (0%)	$p=1$
Age avancé		5 (6%)		2 (18,2%)	$p=0,227$
Décès précoce		16 (19%)		1 (9%)	$p=0,448$

**Tableau 10 :** descriptif des caractéristiques thérapeutiques des patients de l'étude avec site surrénalien métastatique unique.

Les patients atteints uniquement d'une métastase de la surrénale ont tendance à bénéficier plus souvent de chimiothérapie que la population pluri-métastatique. Les non bénéficiaires le sont d'avantage sur refus du patient et nettement moins sur décès ou altération de l'état général.

	n=	Population à pls métastases n=240	n=	Surrénale seule n=54	
<b>Réponse à 3 cures</b>	152		39		
Pas évaluée		50 (32,9%)		10 (25,6%)	p=0,443
Progression		53 (34,9%)		9 (23,1%)	p=0,184
Réponse		49 (32,2%)		20 (51,3%)	*p=0,039
<b>Réponse à 6 cures</b>	49		20		
Pas évaluée		14 (28,6%)		3 (15%)	p=0,358
Progression		13 (26,5%)		7 (35%)	p=0,562
Réponse		22 (44,9%)		10 (50%)	p=1

**Tableau 11 :** descriptif des réponses à la chimiothérapie des patients de l'étude avec site surrénalien métastatique unique.

En cas de surrénale métastatique isolée, ces patients ont de façon significative plus de réponse à la chimiothérapie au bout de 3 cures que la population multi-métastatique (p=0,039). Aux scanners, l'évolution de la lésion pulmonaire et de la surrénale sont concordantes dans 91,5% des cas. Cependant, il est intéressant d'étudier les causes de progression chez les 9 patients non-répondeurs dont ceux avec réponses discordantes après les trois premières cures de chimiothérapie.

Progression	Nb	%
Pulmonaire	6	66,70%
Surrénalienne	4	44,40%
Métastatique	4	44,40%
Où?		
Cérébrale	2	22,20%
Osseuse	2	22,20%
Progression >=2 sites	6	66,70%

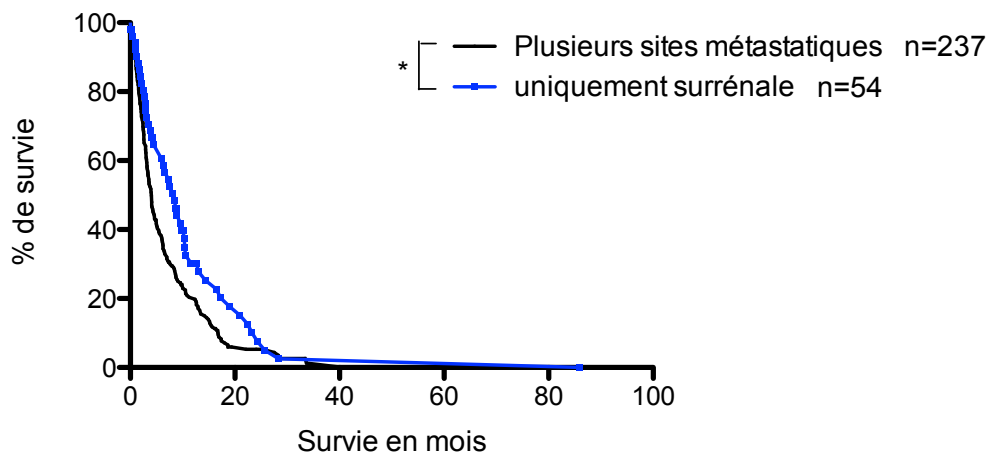
**Tableau 12 :** descriptif des lieux de progression des patients non-répondeurs à la chimiothérapie au bout de 3 cures.



## 2. Survie globale de la population avec cancers broncho-pulmonaires et métastase surrénalienne unique.

Parmi les patients atteints de CBP avec métastases surrénaliennes, 18,5% n'ont que ce seul site métastatique.

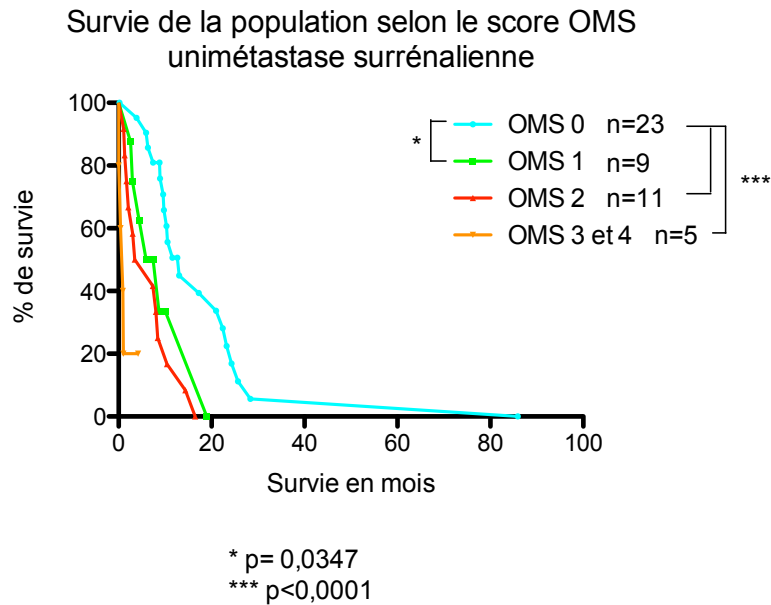
Survie de la population selon le statut uni ou plurimétastatique



\* p=0,0132

**Figure 9 :** Courbe de survie des patients de l'étude selon leur statut métastatique unique sur la surrénale ou non.

La survie est significativement meilleure chez les gens ne possédant qu'un site métastatique au niveau de la surrénale avec une médiane de survie de 8,4 mois, que ceux avec d'autres sites atteints (4 mois seulement), pour un p=0,0132.

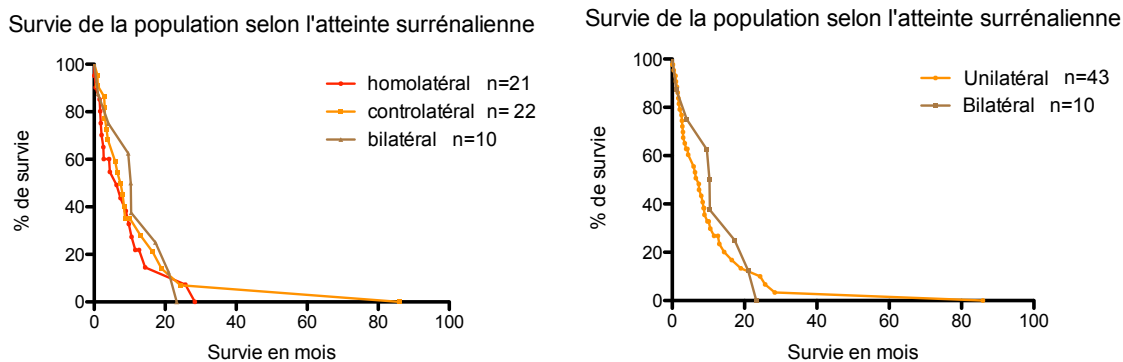


Score OMS	0	1	2	3 et 4
Tous	9,5	4,3	3,4	2,1
Surrénale seule	13	7,3	5,4	0,9
	p=0,0787	p=0,398	p=0,265	p=0,558

**Figure 10 :** Courbe de survie des patients de l'étude selon leur score OMS pour les métastases surrénales uniques et comparaison avec la population générale.

De façon attendue, comme pour la population globale, plus le score OMS est bas, meilleure est la survie. Le statut tabagique ne peut pas être évalué ici en raison de l'absence de non tabagique. Le sexe n'a pas d'influence sur la survie bien que la survie des femmes est ici de 13 mois contre 8 chez les hommes.

En cas de métastase surrénalienne unilatérale, il n'y a pas d'incidence de la latéralité.



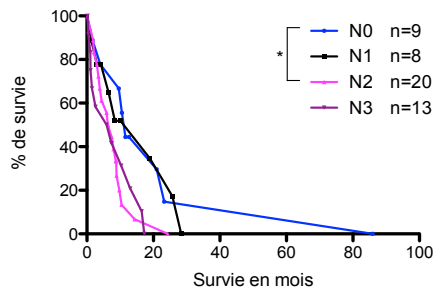
Latéralité surrénale	Homolatérale	Controlatérale	Bilatérale
Tous	5	5,5	3,5
Surrénale seule	6,3	7,7	10,4
	p=0,053	p=0,248	p=0,053

**Figure 11 :** Courbes de survie des patients de l'étude selon la latéralité des métastases surrénaliennes, et comparaison avec la population générale.

La médiane de survie des surrénales envahies homolatérales à la tumeur pulmonaire est de 6,3 mois, contre 7,7 mois pour les controlatérales. L'atteinte bilatérale signe un meilleur score avec une médiane de survie globale de 10,4 mois. La survie semble meilleure en cas de surrénale unique homolatérale et bilatérale ( $p=0,053$ ) par rapport à la population générale.

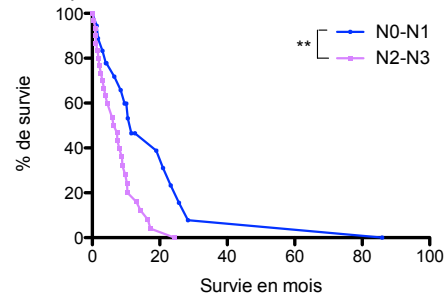
La taille de la tumeur n'a aucune incidence sur la mortalité. En revanche, de nouveau, l'atteinte ganglionnaire sort comme un facteur péjoratif, à partir du stade N2.

Survie de la population selon le score N pour les patients avec métastases surrénaliennes isolées



\* p=0,0381

Survie de la population selon le score N pour les patients avec métastases surrénaliennes isolées



\*\* p=0,0048

Stade ganglionnaire N	N0-N1	N2-N3
Tous	8,7	4,1
Surrénale seule	11,6	6,8

p=0,0573                      p=0,402

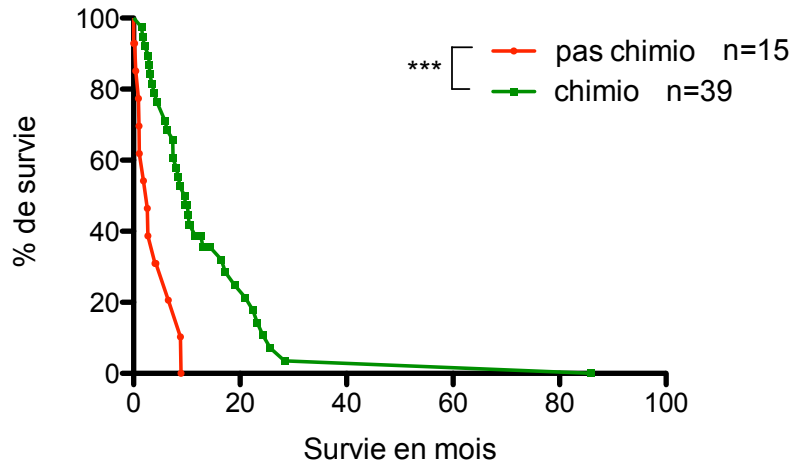
**Figure 12 :** Courbe de survie des patients de l'étude selon l'envahissement ganglionnaire pour les métastases surrénales uniques, et comparaison avec la population générale.

Plus l'atteinte ganglionnaire est importante, moins la survie est bonne. Pour des stades ipsilatéraux non médiastinaux comme les stades N0 et N1, les médianes de survie sont de 11,6 et 19 mois ; alors que pour les stades N2 elle n'est que de 6,9 mois, pour chuter encore au stade N3 à 6,6 mois. La différence de survie entre les stades N0 et N2 est significative, en défaveur du stade N2 (p=0,0381).

En distinguant les stades non métastatiques aux niveaux ganglionnaires ou péribronchiques ipsilatéraux c'est à dire les stades N0 et N1, la survie est significativement meilleure de 11,6 mois versus 6,8 mois pour les stades N2-N3.

### 3. Réponse aux traitements de la population avec cancers broncho-pulmonaires et métastases surrénaliennes

Survie selon la prescription de chimiothérapie ou pas



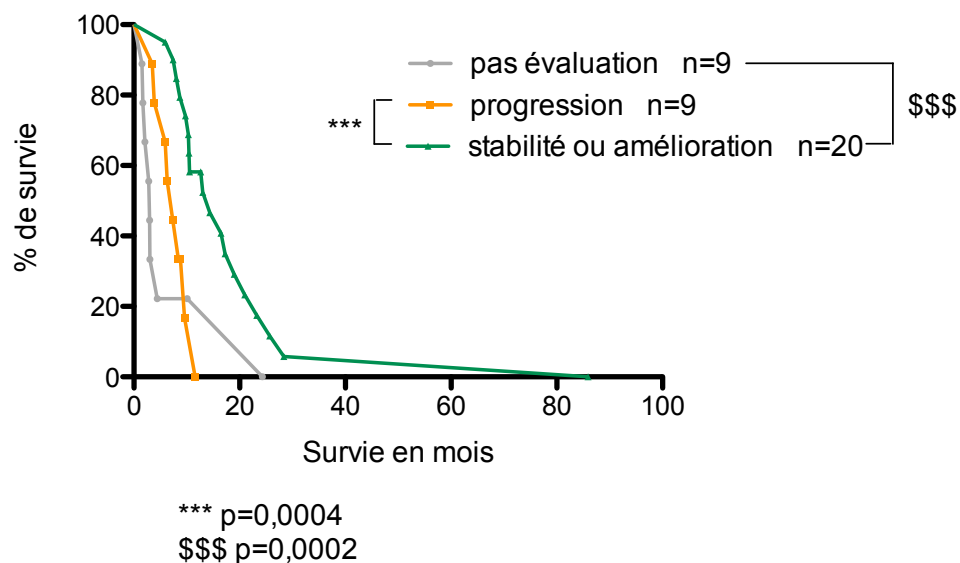
Chimiothérapie	Oui	Non
Tous	7,2	1,7
Surrénale seule	9,7	2,6

p=0,0927      p=0,242

**Figure 13 :** Courbe de survie des patients de l'étude selon la prescription de chimiothérapie pour les métastases surrénales uniques et comparaison avec la population générale.

Les patients bénéficiant de chimiothérapie voient leur médiane de survie s'améliorer de façon significative de 9,7 mois contre 2,6 mois pour les autres. La médiane de survie des patients traités semble meilleure en cas d'atteinte surrénalienne unique.

### Survie selon la réponse à 3 cures de chimiothérapie



Réponses à 3 cures	Stabilité	Progression	Pas évaluation
Tous	12,9	4,3	3,6
Surrénale seule	14,4	7,3	3
	p=0,762	p=0,605	p=0,395

**Figure 14 :** Courbe de survie des patients de l'étude selon la réponse à 3 cures de chimiothérapie pour les métastases surrénales uniques et comparaison avec la population générale.

Les médianes de chaque groupe sont de 3,0 mois en l'absence d'évaluation, puis 7,3 mois si progression et 14,4 mois si stabilité ou amélioration. A 6 cures de chimiothérapie de première ligne, il n'y a aucune différence de survie quelques soient les groupes. Il n'y a aucune différence significative entre ces deux groupes.

Parmi les patients atteints de CBPNPC avec métastase surrénalienne unique répondant après 3 cures de chimiothérapie, le temps de survie sans progression a été examiné. Parmi ces 20 patients, 4 ont bénéficié de chirurgie et ont donc été volontairement exclus de ce dernier registre, leurs caractéristiques sont décrites par la suite.

Nombre de patients	16
Nombre de récurrences	15 (93,8%)
Survie sans progression en mois	7,4 (3,2-14,2)
Temps de récurrence après chimio en mois	1,5 (0-8,9)
Nombre de récurrences locales	6 (37,5%)
Nombre de récurrences surrenales	3 (18,8%)
Nombre de nouvelles métastases	5 (31,3%)
Radiothérapie antérieure	1 (6,3%)

**Tableau 13 :** Caractéristiques des rechutes des 16 patients répondant après 3 cures de chimiothérapie dans la population uni-métastatique.

Chez les patients uni-métastatiques répondant aux trois premiers cycles de chimiothérapie, 93,8% d'entre eux récidiveront, dans un délai moyen de 7,4 mois à partir de leur diagnostic ou en moyenne 1,5 mois après leur dernière cure de chimiothérapie. Le site privilégié de récurrence est la tumeur broncho-pulmonaire dans un premier temps (37,5% des cas) ou une dissémination générale (31,3%).

	HR	Intervalle de HR	
Statut ganglionnaire N0-N1	0,309	0,141	0,677
OMS élevé	1,726	1,26	2,365

**Tableau 14 :** résultats des hazard ratio (HR) des facteurs pronostics dans la population métastatique uniquement sur la surrenale.

Les facteurs de bon pronostic en cas d'atteinte surrenalienne unique est un statut ganglionnaire N0 ou N1 (HR : 0,309, IC 95% : 0,141-0,677). Le seul facteur de mauvais pronostic dans cette sous-population est un score OMS élevé.

#### 4. Place des traitements locaux à visée curatrice

La chirurgie peut être indiquée même en cas de stade IV dans les CBPNPC. Dans notre population, 6 patients ont bénéficié de chirurgie.

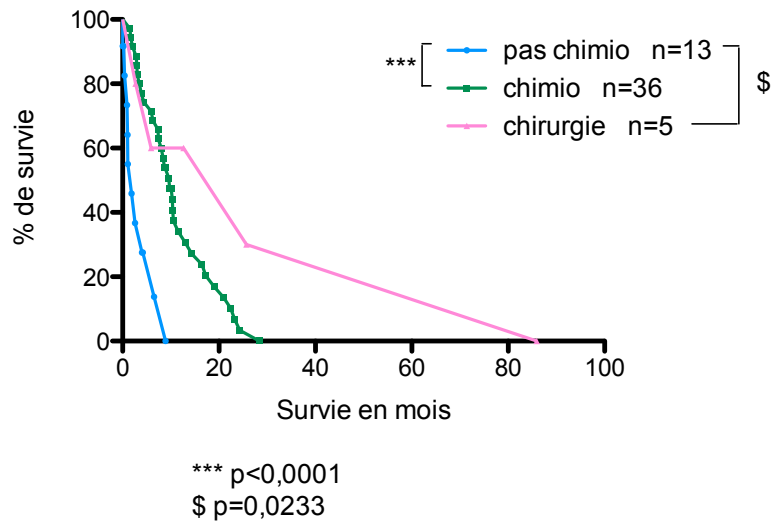
Patient	n°1	n°2	n°3	n°4	n°5	n°6
Sexe	F	M	M	M	M	M
Age	49,0	63,2	53,1	50,3	56,1	57,6
Tabac	oui	oui	oui	oui	oui	oui
Tabac (PA)	21	30	74	111	52,5	33,8
Année découverte	2012	1995	2004	2002	2002	2005
OMS	0	0		0	2	1
Taille masse (mm)	24	23				32
T	1	2		1	2	3
N	0	0		1	2	2
Anapath	NE GC	ADK	Épidermo.	ADK	ADK	ADK
Latéralité	homo	contro	homo	homo	contro	contro
Taille surrénale (mm)	100	30		30		50
Surrénale seule	oui	oui	oui	oui	non	oui
Méta cérébrale					oui	
Chimio	adjuvante	néoadj puis récidive	non	récidive	récidive	adjuvante
Récidive (mois)	non	40	non	13,2	4,2	
Nombre de lignes	1	6	0	2	1	3
Nombre de cures	6	8	0	7	1	9
Réponse à 3 cures	Complète	3	0	Stable	0	Stable
Réponse à 6 cures	Complète	0	0	Stable	0	Progression
Traitement bifocal	<b>oui</b>	<b>oui</b>	non	non	non	non
Chirurgie pulmonaire	LSG	LSD	<b>LID</b>	<b>gauche</b>	<b>LSD</b>	non
Chirurgie surrénale	oui	non	non	non	non	<b>oui</b>
Radiothérapie	non	surrénale	non	non	non	non
Décès	non	oui	oui	oui	oui	oui
Survie en mois	12,6	85,9	2,7	25,7	5,0	5,9

**Tableau 15 :** Description des 6 patients ayant bénéficié d'une chirurgie locale ou surrénalienne

Si l'on compare les traitements possibles chez les patients unimétastatiques, la chirurgie semble avoir des résultats nettement meilleurs. La prise en charge bifocale donne de bons résultats avec des survies de 12,6 mois et 85,9 mois. Le traitement chirurgical isolé pulmonaire a des survies respectives de 2,7, 25,7 et 5 mois. Le traitement unique chirurgical de la surrénale est mauvais de 5,9 mois chez un seul patient.



Survie des unimétastatiques sur la surrenale  
en fonction du traitement



**Figure 15 :** Courbe de survie des patients de l'étude selon le traitement proposé pour les envahissements métastatiques uniques sur la surrenale.

Il existe, comme nous l'avons déjà observé précédemment une différence significative de la survie selon la présence d'un traitement ou non ; avec  $p < 0,0001$  en comparaison avec la chimiothérapie et  $p = 0,0233$  avec la chirurgie. La survie en cas d'opération quelqu'elle soit semble avoir une tendance à améliorer la survie (25,7 mois) par rapport à une chimiothérapie seule (9,8 mois).

## H. Description globale de la population avec cancers broncho-pulmonaires oligométastatiques

Le cancer oligométastatique est défini comme la présence de 1 à 5 métastases à distance de la tumeur primitive, qui peuvent être traitées de façon locale.

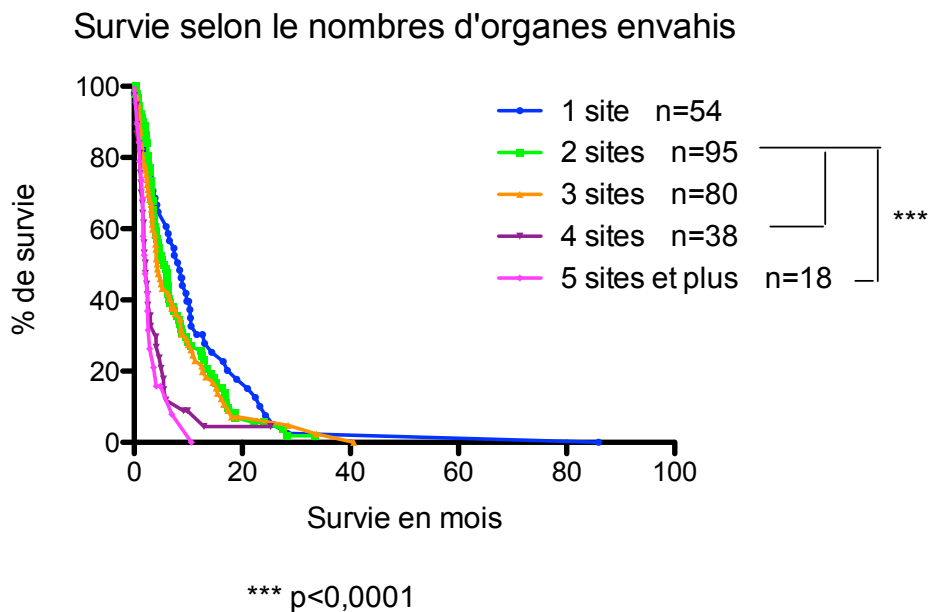
### 1. Description de la population avec cancers broncho-pulmonaires oligométastatiques

	<b>Surrénale + 1 site métastatique n=95</b>
Avec autres métastases	plus 1 site
<b>Cérébrale</b>	38 (40%)
unique	18 (47,4%)
multiples	20 (52,6%)
<b>Osseuse</b>	28 (29,5%)
unique	4 (14,3%)
multiples	24 (85,7%)
<b>Pulmonaire</b>	12 (12,6%)
unique	4 (33,3%)
multiples	8 (66,7%)
<b>Hépatique</b>	7 (7,4%)
unique	2 (28,6%)
multiples	5 (71,4%)
<b>Divers</b>	10 (10,5%)

**Tableau 16** : répartition des sites atteints chez les patients oligométastatiques

La majorité des métastases concernées par la définition d'oligométastatiques avec site surrénalien sont surtout les métastases cérébrales (à hauteur de 40%) puis osseuses (29,5%). Ces dernières sont la plupart du temps multiples.

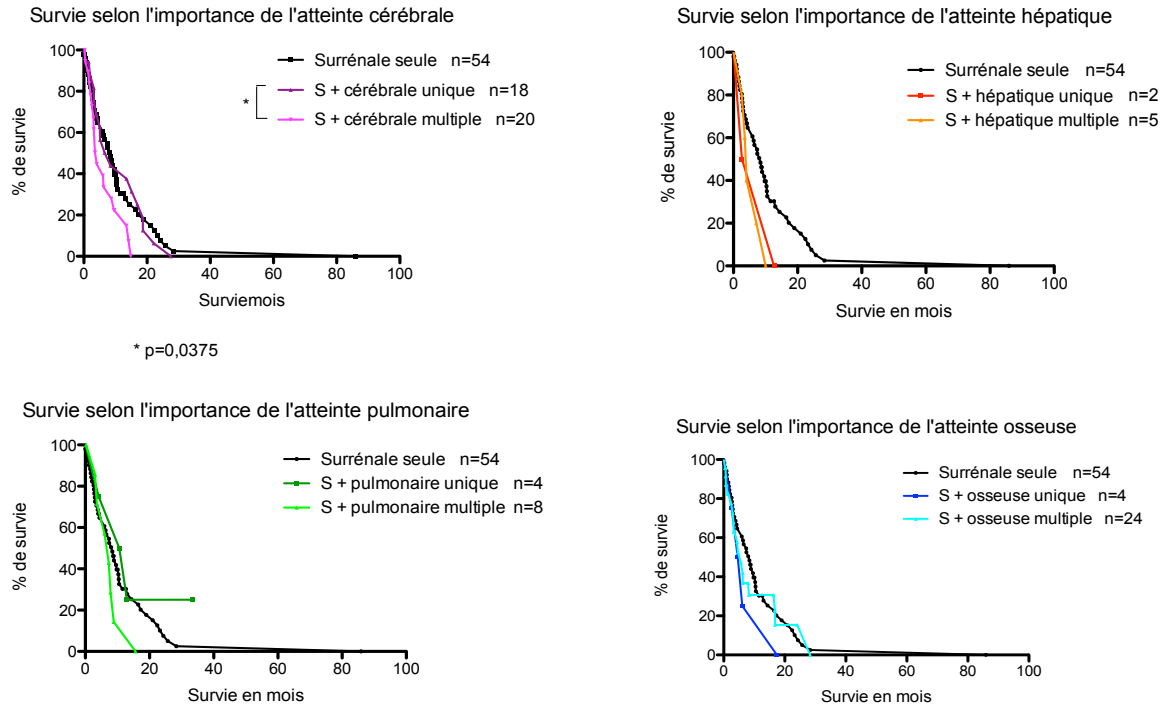
2. Survie globale de la population avec cancers broncho-pulmonaires oligométastatiques.



**Figure 16 :** Courbe de survie des patients de l'étude selon le nombre d'organes envahis secondairement.

La survie est dépendante du nombre de sites métastatiques atteints. Comme nous l'avons vu précédemment, l'atteinte isolée des surrénales est de meilleur pronostic avec une médiane de survie de 8,4 mois, contre 4 mois avec plusieurs métastases. Cependant parmi ce dernier sous-groupes, les survies sont significativement différentes selon le nombre d'autres organes atteints. En effet, pour un site métastatique en plus des surrénales, la survie est encore de 5,6 mois soit 1,6 mois supplémentaires par rapport à la médiane globale. A partir de 2 sites envahis, la médiane de survie chute de 4,3 mois pour atteindre environ 2 mois à partir de 3 sites et plus.

En s'intéressant particulièrement aux atteintes concernées en cas d'oligométastases, les sites les plus fréquemment touchés sont le cerveau et l'os.



**Figure 17 :** Courbe de survie des patients de l'étude selon l'atteinte métastatique associée à l'envahissement surrénalien.

L'atteinte cérébrale multiple modifie nettement la survie avec une médiane de survie qui chute de 4,1 mois contre 8,4 mois pour une atteinte cérébrale unique associée à une atteinte surrénalienne. Même si les chiffres ne sont pas significativement différents, il existe une nette tendance de diminution de la survie en cas d'atteinte hépatique associée, réduisant la médiane à 4,1 mois.

Les médianes de survie des patients présentant des métastases pulmonaires associées qu'elles soient multiples ou uniques ne sont pas statistiquement différentes de ceux porteurs de métastases surrénaliennes isolées.

Il semble exister une tendance à l'aggravation de la survie en cas d'atteinte osseuse qu'elle soit unique ou multiple avec une médiane de survie pour ces deux groupes d'environ 5,3 mois contre 8,4 mois pour la surrénale isolée, sans distinction pour le caractère unique ou multi-métastatique.

# DISCUSSION

## F. Synthèse des résultats

### 1. Description globale de la population avec cancers broncho-pulmonaires et métastases surrenaliennes

La population métastatique au moins sur la surrenale représente 7,4% de tous les patients vus dans le service de Pneumologie et Oncologie Thoracique de l'Hôpital Calmette du CHRU de Lille de Janvier 1994 à Janvier 2014. Parmi ces 511 patients, 69,7% ont eu un diagnostic de CBPNPC de posé, 16,4% n'ont pas eu de preuve anatomopathologique, et 13,9% sont des carcinomes à petites cellules. Si l'on ne prend en compte que les patients avec diagnostic anatomopathologique, la part de CBPNPC est ici de 83,3%. Dans la littérature, il est estimé aux environs de 80 à 85% en moyenne (19). A notre connaissance, aucune étude ne mentionne les caractéristiques épidémiologiques de CBPNPC avec métastase surrenalienne.

Les caractéristiques des patients suivis sont :

- 83,7% de patients de sexe masculin, de 58,7 ans de moyenne d'âge.
- Prédominance de tabagiques actifs ou sevrés (89,5%), moyenne de 45,8 paquets-années, en bon état général (OMS 0 à 39,4%, 87,7% avec un score OMS maximum à 2, seuil limite pour envisager un traitement). Majorité d'adénocarcinomes de 65%.
- Une prédominance de stades T2 (34,1%) et N2 (41,9%).
- Grande prépondérance (73,7%) de localisation surrenalienne unilatérale, surtout homolatérale (38,8%).
- 18,6% de ces cancers n'ont qu'une seule métastase surrenalienne.

- 41,7% sont métastatiques au niveau osseux, 37,2% au niveau cérébral, 25,5% au niveau pulmonaire et 24,5% au niveau hépatique.
- D'un point de vue thérapeutique, 65,9% des patients ont bénéficié d'un traitement par chimiothérapie, pour lesquels 36,1% répondaient à partir de 3 cures.
- La survie moyenne est de 6,7 mois.

La médiane de survie globale de la population atteinte de CBPNPC avec au moins une métastase surrénalienne est de 4,3 mois. Les facteurs de bon pronostic sont un score OMS à 0 (médiane de survie à 9,5 mois), une invasion ganglionnaire limitée (diminution de la survie de 5,2 mois au stade N2), une atteinte secondaire surrénalienne unilatérale (médiane de survie de 5 mois contre 3,5 en cas de bilatéralité), le sexe féminin et l'absence de tabagisme.

## 2. Description globale de la population avec cancers broncho-pulmonaires et métastase surrénalienne unique.

Les patients atteints d'un CBPNPC avec uniquement un site métastatique au niveau de la surrénale sont rares, estimés à 18,6% dans notre étude soit 54 patients, soit 10,6% de notre population initiale.

Les caractéristiques de ces patients, comparées à notre population globale, ne sont pas très différentes en dehors de :

- Prédominance plus importante d'hommes, 94,4% (p=0,0148)
- Proportion plus importante de tabagiques actifs ou sevrés : 100% contre 95% chez la population multimétastatique, pour moins de tabagisme cumulé avec une moyenne de 36,8 paquets-années.
- Meilleur score OMS avec 47,9% des patients avec un score de 0.

- La moyenne de survie est augmentée à 10 mois.
- Plus grande prépondérance (81,1%) de localisation surrenalienne unilatérale, surtout controlatérale (41,5%).
- Plus de patients ont bénéficié d'un traitement par chimiothérapie (72,2%), pour lesquels plus de la moitié répondaient à partir de 3 cures (52,6%).

La médiane de survie pour les CBPNPC avec métastase surrenalienne unique est meilleure que celle de la population multi-métastatique de 8,4 mois contre 4 mois. Les facteurs de bon pronostic sont toujours le score OMS, l'envahissement ganglionnaire (la mortalité augmente de façon significative à partir du stade N2 avec une diminution de la survie de 4,7 mois). Cependant, le caractère unilatéral ou non de la métastase ne modifie pas la mortalité dans cette sous-population.

### 3. Description globale de la population avec cancers broncho-pulmonaires oligométastatiques

Selon le nombre de sites métastatiques, le taux de survie varie avec respectivement une différence significative de 5,6 mois versus 2 mois lorsque le patient présente 2 ou 4 sites métastatiques.

La comparaison entre les sous-populations atteintes de deux sites métastatiques dont une surrenale apporte des informations intéressantes. Si le deuxième site est le cerveau, la présence de plusieurs métastases cérébrales comparées à une unique est de pronostic défavorable, faisant chuter de façon significative le temps de survie d'un coefficient 2 (4,1 mois contre 8,4). La présence de métastases pulmonaires uniques ou multiples ne semble pas modifier la survie. En revanche, l'ajout au site surrenalien d'un site osseux ou hépatique, unique ou multiple, semble avoir tendance à aggraver la survie.

#### 4. La place de la chirurgie

Dans notre étude, 5 patients sur 6 étaient uni-métastatiques, le 6<sup>ème</sup> possédait en plus une métastase cérébrale isolée. En comparaison aux patients uni-métastatiques ayant bénéficiés ou non de chimiothérapie, deux tendances apparaissent franchement. La première est la présence d'une survie diminuée en l'absence de traitement médical ou chirurgical. La deuxième est que, comparée à la chimiothérapie, la chirurgie uni ou pluri-sites semble avoir de meilleurs résultats en augmentant la médiane de survie à 25,7 mois contre 9,8 mois pour la chimiothérapie. Le traitement bifocal, pour 2 patients, obtient des survies de 12,6 mois (patiente non décédée) et 85,9 mois. Le traitement unifocal de la surrenale ou de la lésion pulmonaire ne semble pas améliorer la survie.

### **G. Les cancers broncho-pulmonaires et métastases surrenaliennes**

Les cancers broncho-pulmonaires ont été source de plusieurs enquêtes épidémiologiques concernant surtout leur type histologique ou encore leur facteurs de risque. Peu de documentation existe sur leur envahissement métastatique. Dans cette étude, le peu de critères d'exclusion permet d'avoir une population peu sélectionnée correspondant à la plupart de nos patients au quotidien. Le descriptif des patients inclus, avec CBPNPC et métastase surrenalienne sans mutation EGFR ou ALK, est semblable à ceux décrits dans la littérature. La volonté d'exclure les patients présentant une mutation EGFR ou ALK s'explique par l'arrivée récente des thérapies ciblées (les inhibiteurs de Tyrosine Kinase) qui améliorent considérablement la survie en présence de métastases (20).

Au niveau épidémiologique, le taux d'adénocarcinomes de l'étude est de 65%, semblable au pourcentage retrouvé par Giroux Leprieur et al (21). Cette proportion



de carcinomes glandulaires ne cesse d'augmenter (22).

En présence d'au moins une métastase surrenalienne, les patients atteints d'un CBPNPC ont une médiane de survie faible de 4,3 mois. La survie globale à 5 ans pour nos patients est de 0,3%. La survie des carcinomes broncho-pulmonaires en général est basse, surtout au stade métastatique. La survie à 5 ans pour les stades I est de 47%, ces cancers localisés bénéficiant la plupart du temps d'un traitement chirurgical. A l'inverse, les stades IV ont une survie à 5 ans de moins de 4% selon l'étude PETRI (23). Devant des taux de survie globale aussi faibles, il est important de pouvoir sélectionner les patients susceptibles de recevoir des thérapies plus agressives.

Le score OMS est l'un des critères les plus déterminants sur la survie des patients, puisqu'il va générer la possibilité ou non de réaliser un traitement par chimiothérapie. Ici un score OMS de 0 augmente la médiane de survie à 9,5 mois, l'augmentation du score à 1 entraîne un score de médiane divisé par 2. Au delà de 2, la médiane de survie est effondrée à environ 3 mois. En analyse multivariée, un score OMS élevé est un facteur péjoratif de survie avec un HR à 1,234 (IC 95% : 1,096-1,391). Ces données nous laissent penser qu'à partir d'un score OMS 2, il est important de discuter de la balance bénéfices/risques des traitements proposés. Un article du Bulletin du Cancer de 1997 rapportait qu'il existait une différence significative ( $p < 0,0001$ ) de survie globale chez les CBPNPC entre les statuts OMS 0-1-2 versus 3 et 4 chez 453 patients métastatiques inclus (24). Blagden démontrait qu'il existait une corrélation entre le score OMS et la mortalité des patients atteints de CBP, de façon significative (25).

Les patientes de l'étude ont une meilleure survie que les hommes. Celle-ci est

augmentée à 6,8 mois contre 4,1. Cette particularité selon le sexe a déjà été décrite de nombreuses fois dans les CBPNPC, notamment par Pitz en 2013. Son travail sur 10 908 patients montrait que la médiane de survie chez la femme était en moyenne de 9,4 mois contre 6,8 mois,  $p < 0,0001$ . Ces chiffres étaient d'autant plus parlants en cas de traitement chirurgical ou d'histologie d'adénocarcinomes (26). Le sexe est donc à prendre en compte dans le traitement à proposer.

Le statut tabagique influence également la survie globale, les non-tabagiques atteignent des médianes de survie de 8,8 mois versus 4,1 mois chez les autres. Ici, le nombre de paquets-années n'est pas un facteur influent. Pourtant dans la littérature, celui-ci est décrit souvent comme un facteur de mauvais pronostic (27-28). Le fait de ne jamais avoir fumé retentit sûrement sur les comorbidités associées des patients, améliorant la survie des non-fumeurs. Giroux Leprieur et al montraient que ni les particularités de l'hôte, ni celles de la tumeur n'étaient prédictives d'une survie prolongée sur 256 patients (21).

Pour ce qui est du nombre de sites atteints de la surrenale, l'atteinte bilatérale est de plus mauvais pronostic de façon significative avec une médiane de survie de 3,5 mois contre 5 mois. La présence d'une atteinte ipsilatérale au primitif pulmonaire est un facteur protecteur vis-à-vis de la survenue du décès avec un hazard ration à 0,644 pour un intervalle de confiance 95% de 0,453-0,916. Quelques études chirurgicales trouvent ces résultats chez les patients uni-métastatiques. S'il l'on reprend l'hypothèse de voies de dissémination différentes selon l'homolatéralité ou non de la tumeur, il semblerait que l'atteinte de deux sites ou controlatérale soit témoin surtout d'une atteinte hématogène, tandis que l'atteinte ipsilatérale évoquerait une dissémination lymphatique (29, 30). Bazhenova a même développé un modèle

mathématique pour renforcer la théorie de la dissémination lymphatique des métastases ipsilatérales des CBP (31).

Notre population est difficile à comparer au niveau épidémiologie, puisque le principal critère d'inclusion représente un biais majeur. En effet, dans les études suivantes, tous les patients atteints de CBP sont inclus, notre biais repose en la condition indispensable d'atteinte secondaire au moins métastatique sur la surrenale. Ici, la répartition métastatique semble supérieure aux connaissances actuelles. Il existe en effet 41,7% de métastases osseuses, 37,2% cérébrales, 25,5% pulmonaires et 24,5% hépatiques. Salvatierra et al décrivait 7,5% de métastases surrenaliennes. Il retrouvait aussi 13% de métastases osseuses, 13% cérébrales et 12,3% d'hépatiques (10). Quint et al lors d'autopsies (pas au diagnostic initial donc) apercevait 18 à 38% de métastases surrenaliennes. Il comptabilisait aussi 19 à 33% de métastases osseuses, 15 à 43% cérébrales et 33 à 40% d'hépatiques. Les CBPNPC avec métastases surrenaliennes sont plus souvent associés à d'autres métastases (32).

En revanche, seulement 65,9% des patients bénéficient de chimiothérapie. Les non-traités ont été récusés sur altération de l'état général pour 57,1% d'entre eux et 20,3% sur décès précoce. Ces chiffres témoignent du retentissement corporel global majeur de la maladie.

## **H. Les cancers broncho-pulmonaires uni-métastatiques sur la surrénale**

L'intérêt porté sur les surrénales s'explique par le fait qu'il s'agit de l'une des quatre atteintes les plus fréquentes de dissémination métastatique du CBPNPC (33). La prévalence des métastases surrénaliennes est de 7,4% dans ce travail, variant de 1,6 à 7% dans les études (34) jusqu'à 38% dans les études autopsiques (33). Ceci explique l'intérêt du bilan d'extension par scanner avec coupes scannographiques. Les CBPNPC uni-métastatiques sont de 18,6% dans notre population.

### 1. Les différences épidémiologiques en cas d'atteinte surrénalienne isolée

Aucune étude à notre connaissance ne s'est intéressée à l'épidémiologie des CBPNPC avec atteinte surrénalienne isolée. En comparaison avec les CBPNPC multi-métastatiques, cette sous-population note une prédominance significative d'hommes à hauteur de 94,4%, tous tabagiques avec un cumul moins important de 36,8 paquets-années. Le meilleur score OMS pourrait s'expliquer par une invasion secondaire cancéreuse limitée au moment du diagnostic, avec quasiment la moitié des patients sans aucun symptôme ni aucun retentissement sur leurs activités quotidiennes. Ce dernier point conforte la possibilité de thérapies plus agressives.

### 2. L'atteinte surrénalienne unique

La plus grande majorité des patients possède une atteinte unilatérale de leurs surrénales (81,1%). Ces chiffres sont bien supérieurs à la part d'atteinte unilatérale dans la population pluri-métastatique avec seulement 69,3% d'unilatéralité. La répartition homo ou controlatérale à la tumeur est équivalente dans les deux

populations. Kocijancic, sur une série de 50 patients unimétastatiques avec preuve anatomopathologique d'envahissement carcinologique par biopsie sous échographie, montrait que 35 patients avaient une métastase unilatérale soit 70% (dont 20 ipsilatérale, 40%), 15 avaient une atteinte bilatérale. En cas d'atteinte pluri-métastatique, l'envahissement surrénalien était surtout controlatéral ou bilatéral à 75% (35). Il semblerait que lors d'une dissémination métastatique plus importante, les deux surrénales soient davantage touchées.

Alors que dans notre population multi-métastatique il existait une nette amélioration de la survie en cas d'atteinte unilatérale, ces données ne sont pas retrouvées en cas d'atteinte métastatique unique.

### 3. La survie globale en cas d'atteinte surrénalienne isolée

La survie globale des patients uni-métastatiques correspond au double de la médiane de survie globale de la population multi-métastatique, 8,4 mois contre 4 mois. Cette sous-population de patient uni-métastatique sur la surrénale est donc à considérer à part. La mortalité selon le score OMS apporte une information importante puisqu'il existe déjà une différence significative entre les patients OMS 0 et OMS 1 avec une survie variant de 13 mois versus 7,3. Mais au-delà d'un score OMS 2, cette médiane s'effondre à 5,4 mois ( $p < 0,0001$ ). Contrairement à la population générale, le sexe et le statut tabagique n'influencent pas la survie.

A la différence de la population générale, il n'y a pas de différence significative de survie selon la latéralité de la métastase surrénalienne. Ces valeurs sont importantes à prendre en compte pour la décision thérapeutique à adopter. De la même façon, l'envahissement ganglionnaire médiastinal ou controlatéral correspondant au stade N2 et N3 sont clairement des facteurs de mauvais pronostic. Il est donc licite de

penser qu'à partir d'un stade N2, les traitements bifocaux à visée curative ne sont pas recommandés en première intention.

#### 4. La surrenale isolée, même réponse à la chimiothérapie ?

La prescription de chimiothérapie améliore nettement la survie chez les patients atteints de CBPNPC. Les patients uni-métastatiques sont plus nombreux à pouvoir bénéficier de chimiothérapie. Cela peut s'expliquer par un meilleur niveau de Performance Status. Ils répondent mieux au traitement avec plus de 51% de réussite après 3 cures de chimiothérapie. Ces résultats sont encourageants pour éventuellement poursuivre dans un second temps des thérapies plus agressives. Aucune étude ne s'est préoccupée des résultats des chimiothérapies sur ce sous-type de population, à notre connaissance. Ces bons résultats de réponse aux traitements systémiques devraient permettre de sélectionner les patients par la suite apte à la chirurgie, en diminuant d'emblée leur volume tumoral total et en traitant d'éventuelles micrométastases. Parmi les patients définis en progression après trois cures de chimiothérapie, quasiment deux patients sur trois progressent au niveau local et pratiquement un sur deux (44%) développe une nouvelle métastase. Ces constatations laissent présager la présence de micrométastases présentes au moment du diagnostic. De plus six patients sur les neufs en progression ont plus de deux sites de progression, laissant augurer une dissémination générale de ces cellules cancéreuses. Ceci est un argument supplémentaire pour ne pas faire de chirurgie immédiatement, mais laisser la place à la chimiothérapie pour un premier traitement général.

## 5. La surrenale isolée, la place de la chirurgie?

La chirurgie n'est normalement pas préconisée dans les stades IV de CBP. La présence de métastases signe un envahissement général, témoin d'une dissémination de cellules cancéreuses. Hors, Hoseok et Bonnette, ont démontré qu'en cas de prise en charge chirurgicale bifocale de CBPNPC avec métastase cérébrale unique synchrone, la médiane de survie était augmentée de 22 mois contre 8,5 mois pour ceux traités uniquement par chimiothérapie (17, 18). Luketich a voulu s'intéresser aux CBPNPC oligométastatiques en comparant les survies de patients traités bifocalement par chirurgie quelque soit le site métastatique, mais ces résultats n'étaient que peu concluants en incluant surrenale, cérébral, hépatique, digestif et sous-cutané (16). Collaud et al ont renouvelé l'expérience sur des métastases synchrones cérébrales (19), surrenaliennes (2) et pulmonaires (8), dont l'objectif était de distinguer les facteurs de bon pronostic. En dehors du staging T, aucun autre facteur n'apparaissait de bon pronostic ni la présence de chimiothérapie adjuvante ou néo-adjuvante, ni le staging ganglionnaire. (36).

Sur le même modèle d'atteinte unimétastatique, nous avons observé les données des patients ayant bénéficiés de chirurgie unifocale pulmonaire ou surrenalienne et bifocale. Une seule patiente a été opérée en bifocale, en deux temps chirurgical avec d'abord une chirurgie surrenalienne, puis la chirurgie thoracique à 2 mois d'intervalle. La localisation de sa surrenale était homolatérale à sa lésion pulmonaire. Elle a bénéficié d'une chimiothérapie adjuvante. Elle est toujours vivante, sa durée de survie sans progression est actuellement de 12,6 mois.

Le traitement chirurgical du CBPNPC unimétastatique sur la surrenale est en plein essor dans la littérature. Les deux problèmes majeurs reposent sur les petits

effectifs présents dans chaque étude pour les métastases synchrones et la prise en compte la plupart du temps des métastases métachrones dans les analyses de survie (35, 37, 38, 39, 40, 41). Hanagiri évoque 4 cas de résection bifocale entraînant 50% de survie à 2 ans (42). Il semblerait que la prise en charge chirurgicale d'une métastase synchrone de la surrenale soit de meilleur pronostic qu'une prise en charge par chimiothérapie seule (43). Il est important d'associer un curage ganglionnaire complet lors de la surrenalectomie à la fois dans un but diagnostique afin de connaître l'envahissement ganglionnaire mais aussi à but thérapeutique afin d'éviter les récurrences locales (44). D'autres études mettent en évidence le côté péjoratif du caractère synchrone de la métastase, avec des résultats nettement plus francs en cas de métastases métachrones découvertes à plus de 6 mois de l'initiale avec une médiane de survie de 31 mois contre 12 pour les synchrones (16, 29).

Les problèmes de ces traitements sont les complications, rares selon les auteurs chirurgiens des différents cas reports. Il peut exister des hémorragies de la loge surrenalienne post opératoire, des adhérences importantes au niveau des organes adjacents surtout la veine cave inférieure pouvant être responsable d'une résection incomplète (16). Les récurrences, prises en charge de façon précoce, peuvent encore se traiter chirurgicalement et améliorer la survie.

L'autre question soulevée est la place de la chimiothérapie néo-adjuvante. En ce qui concerne les carcinomes mammaires ou ORL, le schéma thérapeutique est bien défini (45, 46). Pour ce qui est du poumon, la question reste entière. Le travail d'Abdel-Raheem et al montrait que la chimiothérapie adjuvante associée à la chirurgie permettait d'augmenter la survie à 19 mois contre 14 mois sans (47). Une



étude de Bozcuk portant sur 3615 patients mettait en avant les bienfaits d'une chimiothérapie avant chirurgie chez les patients atteints de CBP de stade III (48). Boudaya étudiait l'évolution des patients atteints de CBP après chimiothérapie néo-adjuvante, il soulevait les problèmes de mauvaise tolérance et donc d'aggravation du score OMS au cours de ce premier traitement contre-indiquant la chirurgie secondairement chez 18 patients sur 23 soit 78,3% de sa population (49). Luketich, en comparant les patients avec chimiothérapie seule versus chimiothérapie néo-adjuvante plus chirurgie montrait une survie globale de 31 mois après chirurgie versus 8 mois sans (43). Attention, un biais est discutable dans la mesure où nous ne savons pas ce que sont devenus les patients non opérables après chimiothérapie, et ensuite ceux opérés sont donc tous répondeurs initialement. De plus, cette étude incluait aussi les métastases métachrones, de meilleur pronostic de base.

Du côté pratique, les techniques de chirurgie bifocale ont été comparées. Porte recommande un abord, lors de l'atteinte unilatérale métastatique de la surrenale, en une fois avec une lobectomie par voie postéro-latérale puis un abord transphrénique. En cas de métastase controlatérale, deux chirurgies sont alors nécessaires : dans un premier temps la résection pulmonaire puis dans un second temps une exérèse de la surrenale soit par incision abdominale transverse à droite, soit par lombotomie à gauche (30). Cette deuxième partie peut expliquer les résultats de moins bonnes survies post-opératoires en cas de controlatéralité de la surrenale. En effet, le patient doit par conséquent subir deux interventions chirurgicales, nécessitant deux anesthésies générales, et ceux à trois mois d'intervalle minimum. Hors la croissance tumorale peut s'étendre.

La deuxième hypothèse concernant les meilleurs résultats des atteintes

ipsilatérales de la surrenale par rapport au primitif pulmonaire repose sur les voies de dissémination. Les cellules cancéreuses diffuseraient par voie principalement lymphatique en cas d'atteinte homolatérale et hémotogène pour les métastases controlatérales. Sur le plan thérapeutique, l'équipe de Raz conseille de ne traiter chirurgicalement que les patients avec atteinte unilatérale homolatérale en partant du principe qu'il s'agirait d'une atteinte uniquement ganglionnaire. Dans son travail, le taux de survie à 5 ans chez les ipsilatérales est de 83% contre 0% chez les controlatérales, incluant des métastases synchrones et métachrones du CBPNPC (35).

Toutes ces séries chirurgicales portent sur un nombre très limité de patients, mettant ainsi notre étude parmi les plus importantes en terme d'effectifs.

#### 6. La surrenale isolée, la place de la radiothérapie?

La radiothérapie pour les CBPNPC en stade IV est surtout utilisée pour traiter des patients symptomatiques sur métastase. Dans notre étude, seulement trois patients ont eu recours à la radiothérapie surrenalienne, deux en phase palliative sur algies localisées, un à visée curative adjuvante après chirurgie pulmonaire. Ce dernier avec traitement bifocal a eu une survie de plus de 7 ans, associé à une chimiothérapie néo-adjuvante. L'atteinte surrenalienne controlatérale à la tumeur avait initialement répondu entièrement sous chimiothérapie. La radiothérapie était réalisée 3 ans après sur récurrence surrenalienne gauche. Ce résultat est mitigé puisque l'irradiation surrenalienne ici peut être considérée comme traitement d'une métastase métachrone.

Hors la radiothérapie, de par son action focalisée, peut permettre le contrôle local de la tumeur. Alongi et al ont réuni les différentes études sur la radiothérapie

des oligométastases, Peu d'études existent sur l'irradiation curative des surrénales. Les 5 décrites étaient réalisées sur des échantillons faibles de patients de 7 à 48 par études, souffrant de cancers variés pulmonaires, rénaux ou encore coliques. Les doses délivrées s'étendaient de 16 à 40 Grays au total. Les toxicités alors rencontrées sont faibles : un ulcère duodéal de grade 2 et une insuffisance surrénalienne (50). Holy et al s'est intéressé à l'irradiation de métastases surrénaliennes de CBPNPC sur 18 patients, dont 13 oligométastatiques avec contrôle optimal pulmonaire. Pour des doses de 20 à 40 Grays, la médiane de survie était de 23 mois, pour une survie sans progression de 12 mois (51).

L'équipe d'Arnaud a comparé l'efficacité de la chirurgie versus la radiothérapie pour la prise en charge curative de métastase surrénalienne. Plusieurs cancers ont été réunis avec une majorité de cancers rénaux puis broncho-pulmonaires. Les survies à 6 mois et à 1 an y sont similaires quelque soit le traitement entrepris (52). Ces résultats sont encourageants pour les patients non éligibles à un traitement chirurgical.

### **I. Les cancers broncho-pulmonaires oligométastatiques**

Ici, le caractère isolée de l'atteinte métastatique est un facteur de bon pronostic (médiane de survie de 8,4 mois contre 4,3 pour la population générale). L'atteinte d'autre site signe une chute de la survie à chaque site supplémentaire avec un caractère franchement pessimiste à partir de 4 sites envahis puisque la médiane de survie chute alors à environ 2 mois.

L'association à un autre type de métastase n'a jamais été étudiée à notre connaissance. Lors de 2 sites métastatiques comprenant la surrénale et une métastase cérébrale, la survie semble similaire. Luketich a déjà étudié ce cas de

figure en proposant un traitement chirurgical trifocal, sans modification de la médiane de survie. En revanche l'association à des métastases osseuses ou hépatiques semble de moins bon pronostic, comme la présence de plusieurs métastases cérébrales (16).

Les métastases hépatiques sont connues pour avoir un pronostic défavorable avec une médiane de survie de 5,5 mois, donc légèrement plus élevée que notre population, augmentée à 7,8 mois en cas d'atteinte hépatique isolée, selon le travail de Jardin (53). Pour les métastases osseuses, les chiffres sont encore moins bons avec une survie globale de 3,4 mois. En cas d'atteinte unique osseuse la survie se majore à 4,6 mois contre 2,6 chez les multimétastatiques, selon le travail de Coupet (54).

Ces spécificités semblent être intéressantes en ce qui concerne la prise en charge globale possible c'est-à-dire l'adjonction possible à une radiothérapie ou un autre traitement focal. Le caractère péjoratif des métastases hépatiques est déjà bien connu, et souligné par le travail de Kagohashi (55). Ces associations de sites métastatiques sont intéressantes à connaître pour permettre aussi une prise en charge chirurgicale trifocale. En ce qui concerne le foie ou l'os, les seuls traitements pouvant être proposés sont la radiothérapie, la prise en charge chirurgicale restant pour l'instant peu étudiée dans ces cas.

## **J. Limites de l'étude**

### **1. La surrenale, incidentalome ou métastase ?**

L'une des principales difficultés est de discerner la lésion secondaire, d'un incidentalome ou encore d'un adénome bénin. L'incidentalome est défini comme un nodule surrenalien découvert de façon fortuite sans pathologie surrenalienne sous

jacente. Il représente 2 à 10% des masses surrenaliennes.

Pour faire la part entre les deux, les critères pour distinguer la lésion secondaire sont la taille avec une lésion de plus de 3 cm, les contours irréguliers. Après injection de produit de contraste, il existe un rehaussement périphérique avec une nécrose centrale hypodense (56, 57). La plupart des métastases de notre étude ont été diagnostiquées grâce à ses critères.

L'autre possibilité d'imagerie en cas de doute est l'IRM. Les métastases sont alors hypo ou iso-intenses en T1 et hyper-intenses en T2 (l'adénome lui reste iso voire hypo-intense en T2).

Grâce à l'avènement de la TEP (Tomographie par Émission de Positons), ces difficultés de diagnostic se sont encore amoindries. En effet, Ansquer et al ont prouvé que la TEP avait une très bonne valeur prédictive négative d'environ 97% (58). Par ailleurs, des taux élevés de SUV témoigneraient également d'un risque majeur de lésion cancéreuse, mais également de phéochromocytome ou même d'incidentalome.

Si un doute persiste, la biopsie de la glande doit être réalisée, après prélèvements biologiques. Il faut d'abord avoir connaissance des résultats des métanéphrines plasmatiques, de la chromogranine A et de la gastrine pour éliminer un phéochromocytome. Étant donné ces informations, il est possible que certaines masses surrenaliennes soient des incidentalomes dans ce travail, bien que le maximum de précautions ait été pris pour l'éviter. D'autres part, la taille moyenne de nos masses surrenaliennes est de plus de 3 cm laissant présager son caractère secondaire.

## CONCLUSION

Les CBPNPC avec métastases surrenaliennes représentent 7,4% des cancers broncho-pulmonaires. Leurs facteurs de bon pronostic sont un Performance Status bas, un envahissement ganglionnaire limité <N2 et une atteinte unilatérale de la surrenale. La médiane de survie est basse à 4,3 mois. En cas d'oligométastases, ceux associés aux métastases cérébrales et pulmonaires ont une survie meilleure qu'en cas d'association à des métastases hépatiques ou osseuses. Les CBPNPC uniquement métastatiques sur la surrenale ont une survie globale augmentée à 8,4 mois. Celle-ci est encore plus élevée en cas de Performance Status bas ou d'envahissement ganglionnaire minime. Leurs meilleures réponses aux chimiothérapies permettent d'être plus agressif avec cette sous-population. De plus, la chirurgie bifocale améliore la survie globale chez des patients pour l'instant sélectionnés uniquement sur leur statut ganglionnaire. La radiothérapie focale semble être une alternative intéressante chez des patients non-éligibles à la chirurgie. L'arrivée de la médecine à la carte pourrait consentir à proposer un traitement curatif bifocal (chirurgie ou radiothérapie) chez les patients uni-métastatique sur la surrenale, au Performance Status de 0 ou 1, avec une dissémination lymphatique limitée N0 ou N1, avec envahissement ipsilatéral à leur primitif broncho-pulmonaire initial, à associer à une chimiothérapie néo-adjuvante. Ces hypothèses restent à conforter par une étude prospective.

# BIBLIOGRAPHIE

1. Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin.* avr 2011;61(2):69–90.
2. Ferlay J, Steliarova-Foucher E, Lortet-Tieulent J, Rosso S, Coebergh JWW, Comber H, et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: Estimates for 40 countries in 2012. *Eur. J. Cancer.* avr 2013;49(6):1374–1403.
3. Hill C. Cancer prevention and screening. *Bull Cancer.* 2013 Jun;100(6):547-54.
4. Tse LA1, Yu IT, Qiu H, Au JS, Wang XR, Tam W, Yu KS. Lung cancer decreased sharply in first 5 years after smoking cessation in Chinese men. *J Thorac Oncol.* 2011 Oct;6(10):1670-6.
5. Khuder SA. Effect of cigarette smoking on major histological types of lung cancer: a meta-analysis. *Lung Cancer.* mars 2001;31(2-3):139–148.
6. Couraud S, Zalcman G, Milleron B, Morin F, Souquet P-J. Lung cancer in never smokers--a review. *Eur. J. Cancer.* juin 2012;48(9):1299–1311.
7. HAS cancers bronchopulmonaires. Juillet 2013
8. Karoly P. Do adrenal metastase from lung cancer develop by lymphogenous ot hematogenous route ? *J Surg Oncol* 1998 : 43 : 154-6.
9. Galluzzi S., Payne P. M., bronchial carcinoma : a statistical study of 741 necropsies with special reference to the distribution of blood-borne metastases.
10. Salvatierra A, Baamonde C, Llamas JM, Cruz F, Lopez-Pujol J. Extrathoracic staging of bronchogenic carcinoma. *Chest.* 1990 May;97(5):1052-8.
11. Lam KY, Lo CY. Metastatic tumours of the adrenal glands: a 30-year experience in a teaching hospital. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2002 Jan;56(1):95-101.
12. Kinoshita A, Nakano M, Suyama N, Takatani H, Kanda T, Fujimoto S, Oka M, Kohno S. Massive adrenal hemorrhage secondary to metastasis of lung cancer. *Intern Med.* 1997 Nov;36(11):815-8.
13. Faulhaber GA, Borges FK, Ascoli AM, Seligman R, Furlanetto TW. Adrenal Failure due to Adrenal Metastasis of Lung Cancer: A Case Report. *Case Rep Oncol Med.* 2011;2011:326815.

14. Rubin P, Brasacchio R, Katz A. Solitary metastases: illusion versus reality. *Semin Radiat Oncol.* 2006 Apr;16(2):120-30.
15. Hellman S, Weichselbaum RR. Oligometastases. *J Clin Oncol.* 1995 Jan;13(1):8-10.
16. Luketich JD, Martini N, Ginsberg RJ, Rigberg D, Burt ME. Successful treatment of solitary extracranial metastases from non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg.* 1995 Dec;60(6):1609-11.
17. I H, Lee JI, Nam DH, Ahn YC, Shim YM, Kim K, Choi YS, Kim J. Surgical treatment of non-small cell lung cancer with isolated synchronous brain metastases. *J Korean Med Sci.* 2006 Apr;21(2):236-41.
18. Bonnette P, Puyo P, Gabriel C, Giudicelli R, Regnard JF, Riquet M, Brichon PY; Groupe Thorax. Surgical management of non-small cell lung cancer with synchronous brain metastases. *Chest.* 2001 May;119(5):1469-75.
19. Beckles MA, Spiro SG, Colice GL, Rudd RM. Initial evaluation of the patient with lung cancer : symptoms, signs, laboratory tests, and paraneoplastic syndromes. *Chest.* 2003 Jan;123(1 Suppl):97S-104S.
20. Fukuoka M, Yano S, Giaccone G, Tamura T, and al. Multi-institutional randomized phase II trial of gefitinib for previously treated patients with advanced non-small-cell lung cancer (The IDEAL 1 Trial). *J Clin Oncol.* 2003 Jun 15;21(12):2237-46.
21. Giroux Leprieur E, Lavole A, Ruppert AM, Gounant V, Wislez M, Cadranel J, Milleron B. Factors associated with long-term survival of patients with advanced non-small cell lung cancer. [Respirology.](#) 2012 Jan;17(1):134-42.
22. McKeage MJ1, Von Pawel J, Reck M, Jameson MB, Rosenthal MA, Sullivan R, Gibbs D, Mainwaring PN, Serke M, Lafitte JJ, Chouaid C, Freitag L, Quoix E. Randomised phase II study of ASA404 combined with carboplatin and paclitaxel in previously untreated advanced non-small cell lung cancer. [Br J Cancer.](#) 2008 Dec 16;99(12):2006-12.
23. INCA. Survie attendue des patients atteints de cancer en France : état des lieux ; étude PETRI. Mesure 6 et 25 du plan Cancer. Santé publique, soins et vie des malades. Avril 2010.
24. Bulletin du Cancer. Evaluation de la survie et des facteurs pronostiques de 2000 cancers broncho-pulmonaires enregistrés en 10 ans dans une unité multidisciplinaire de cancérologie. Volume 84, Numéro 2, 155-61, Février 1997, Articles originaux.
25. Blagden SP, Charman SC, Sharples LD, Magee LR, Gilligan D. Performance status score: do patients and their oncologists agree? *Br J Cancer.* 2003 Sep 15;89(6):1022-7.



26. Pitz MW, Musto G, Navaratnam S. Sex as an independent prognostic factor in a population-based non-small cell lung cancer cohort. *Can Respir J*. 2013 Jan-Feb;20(1):30-4.
27. Janjigian YY, McDonnell K, Kris MG, Shen R, Sima CS, Bach PB, Rizvi NA, Riely GJ. Pack-years of cigarette smoking as a prognostic factor in patients with stage IIIB/IV nonsmall cell lung cancer. *Cancer*. 2010 Feb 1;116(3):670-5.
28. Guo NL, Tosun K, Horn K. Impact and interactions between smoking and traditional prognostic factors in lung cancer progression. *Lung Cancer*. 2009 Dec;66(3):386-92.
29. Károlyi P. Do adrenal metastases from lung cancer develop by lymphogenous or hematogenous route? *J Surg Oncol*. 1990 Mar;43(3):154-6.
30. Porte HL, Roumilhac D, Graziana JP, Eraldi L, Cordonier C, Puech P, Wurtz AJ. Adrenalectomy for a solitary adrenal metastasis from lung cancer. *Ann Thorac Surg*. 1998 Feb;65(2):331-5.
31. Bazhenova L, Newton P, Mason J, Bethel K, Nieva J, Kuhn P. Adrenal metastases in lung cancer: clinical implications of a mathematical model. *J Thorac Oncol*. 2014 Apr;9(4):442-6.
32. Quint LE, Tummala S, Brisson LJ, Francis IR, Krupnick AS, Kazerooni EA, Iannettoni MD, Whyte RI, Orringer MB. Distribution of distant metastases from newly diagnosed non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg*. 1996 Jul;62(1):246-50.
33. Porte H, Siat J, Guibert B, Lepimpec-Barthes F, Jancovici R, Bernard A, Foucart A, Wurtz A. Resection of adrenal metastases from non-small cell lung cancer: a multicenter study. *Ann Thorac Surg*. 2001 Mar;71(3):981-5.
34. Kocijancic I, Vidmar K, Zwitter M, Snoj M. The significance of adrenal metastases from lung carcinoma. *Eur J Surg Oncol*. 2003 Feb;29(1):87-8.
35. Raz DJ, Lanuti M, Gaissert HC, Wright CD, Mathisen DJ, Wain JC. Outcomes of patients with isolated adrenal metastasis from non-small cell lung carcinoma. *Ann Thorac Surg*. 2011 Nov;92(5):1788-92; discussion 1793.
36. Collaud S, Stahel R, Inci I, Hillinger S, Schneiter D, Kestenholz P, Weder W. Survival of patients treated surgically for synchronous single-organ metastatic NSCLC and advanced pathologic TN stage. *Lung Cancer*. 2012 Dec;78(3):234-8.

37. Muth A, Persson F, Jansson S, Johanson V, Ahlman H, Wängberg B. Prognostic factors for survival after surgery for adrenal metastasis. *Eur J Surg Oncol*. 2010 Jul;36(7):699-704.
38. Pfannschmidt J, Dienemann H. Surgical treatment of oligometastatic non-small cell lung cancer. *Lung Cancer*. 2010 Sep;69(3):251-8.
39. Tanvetyanon T, Robinson LA, Schell MJ, Strong VE, Kapoor R, Coit DG, Bepler G.J. Outcomes of adrenalectomy for isolated synchronous versus metachronous adrenal metastases in non-small-cell lung cancer: a systematic review and pooled analysis. *Clin Oncol*. 2008 Mar 1;26(7):1142-7.
40. Beitler AL, Urschel JD, Velagapudi SR, Takita H. Surgical management of adrenal metastases from lung cancer. *J Surg Oncol*. 1998 Sep;69(1):54-7.
41. Linos DA, Avlonitis VS, Iliadis K. Laparoscopic resection of solitary adrenal metastasis from lung carcinoma: a case report. *JLS*. 1998 Jul-Sep;2(3):291-3.
42. Hanagiri T, Takenaka M, Oka S, Shigematsu Y, Nagata Y, Shimokawa H, Uramoto H, Tanaka F. Results of a surgical resection for patients with stage IV non--small-cell lung cancer. *Clin Lung Cancer*. 2012 May;13(3):220-4.
43. Luketich JD, Burt ME. Does resection of adrenal metastases from non-small cell lung cancer improve survival? *Ann Thorac Surg*. 1996 Dec;62(6):1614-6.
44. Sastry P, Toccock A, Coonar AS. Adrenalectomy for isolated metastasis from operable non-small-cell lung cancer. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2014 Apr;18(4):495-7.
45. Wolmark N, Wang J, Mamounas E, Bryant J, Fisher B. Preoperative chemotherapy in patients with operable breast cancer: nine-year results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-18. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2001 ; 96-102.
46. Pignon JP, Bourhis J, Domenge C, Designe L. Meta-analysis of chemotherapy in head and neck squamous cell carcinoma. On behalf of the MACH-NC collaborative group. *Lancet* 2000 ; 355 : 949-55.
- 47.

48. Abdel-Raheem MM, Potti A, Becker WK, Saberi A, Scilley BS, Mehdi SA. Late adrenal metastasis in operable non-small-cell lung carcinoma. *Am J Clin Oncol*. 2002 Feb;25(1):81-3.
49. Bozcuk H, Abali H, Coskun S; Lung Cancer Committee of Turkish Oncology Group. The correlates of benefit from neoadjuvant chemotherapy before surgery in non-small-cell lung cancer: a metaregression analysis. *World J Surg Oncol*. 2012 Aug 9;10(1):161.
50. Boudaya MS, Smadhi H, Marghli A, Charmiti F, Ouerghi S, Mohamed J, Brahem E, Smati B, Mestiri T, Kilani T. What outcome after the prescription of neoadjuvant chemotherapy in lung cancer? *Asian Cardiovasc Thorac Ann*. 2013 Aug;21(4):432-6.
51. Alongi F, Arcangeli S, Filippi AR, Ricardi U, Scorsetti M. Review and uses of stereotactic body radiation therapy for oligometastases. *Oncologist*. 2012;17(8):1100-7.
52. Holy R, Piroth M, Pinkawa M, Eble MJ. Stereotactic body radiation therapy (SBRT) for treatment of adrenal gland metastases from non-small cell lung cancer. *Strahlenther Onkol*. 2011 Apr;187(4):245-51.
53. Arnaud A, Caiazzo R, Claude L, Zerrweck C, Carnaille B, Pattou F, Carrie C. Stereotactic Body Radiotherapy vs. surgery for treatment of isolated adrenal metastases: A matched pair analysis including 62 patients. *International Journal of Radiation Oncology \* Biology \* Physics*. Volume 81, Issue 2, Supplement , Page S89, 1 October 2011.
54. Jardin C. Pronostic des métastases hépatiques au diagnostic initial dans le cancer bronchique. Octobre 2010.
55. Coupet L. Facteurs pronostiques des métastases osseuses dans le cancer bronchique. Septembre 2012.
56. Kagohashi K, Satoh H, Ishikawa H, Ohtsuka M, Sekizawa K. Liver metastasis at the time of initial diagnosis of lung cancer. *Med Oncol*. 2003;20(1):25-8.
57. Grant D, Edwards D, Goldstraw P. Computed tomography of the brain, chest, and abdomen in the preoperative assessment of non-small cell lung cancer. *Thorax*. 1988 Nov;43(11):883-6.

58. Hantous-Zannad S, Bourkhris S, Ridène I, Romdhane H, Zidi A, Baccouche I, Ben Miled M'rad K. Caractérisation des lésions surrenaliennes par la TDM chez les patients porteurs d'un cancer broncho-pulmonaire.
  
59. Ansquer C, Scigliano S, Mirallié E, Taïeb D, Brunaud L, Sebag F, Leux C, Drui D, Dupas B, Renaudin K, Kraeber-Bodère F. 18F-FDG PET/CT in the characterization and surgical decision concerning adrenal masses: a prospective multicentre evaluation. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* (2010) 37:1669–1678.
  
60. Shen KR, Meyers BF, Lerner JM, Jones DR; American College of Chest Physicians. Special treatment issues in lung cancer: ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest*. 2007 Sep;132(3 Suppl):290S-305S.

# ANNEXES

## ANNEXE 1 : score OMS

OMS		KARNOFSKI	
Capable de mener une vie normale	0	100	Aucun signe de la maladie
Patient capable de vivre à domicile avec des symptômes tolérables	1	90	Capable de réaliser les activités normales de la vie quotidienne
		80	Capable de réaliser les activités normales de la vie quotidienne avec efforts
Patient ayant des manifestations handicapantes, passant <50% du temps diurne alité	2	70	Capable de se prendre en charge, incapable de mener une activité normale ou de travailler
		60	Nécessite une aide occasionnelle, mais peut s'occuper de la plupart de ses soins personnels
Patient gravement handicapé, passant >50% du temps diurne alité	3	50	Nécessite une aide suivie et des soins médicaux fréquents
		40	Handicapé, nécessite une aide et des soins particuliers
Patient gravement malade et alité en permanence	4	30	Sévèrement handicapé, l'hospitalisation est indiquée
		20	Hospitalisation nécessaire, très malade, bien que la mort ne soit pas imminente
		10	Moribond, processus fatal progressant rapidement

## ANNEXE 2 : définition TNM

T – Tumeur primitive	
Tx	Tumeur ne peut être évaluée ou est démontrée par la présence de cellules malignes dans les expectorations ou un lavage bronchique sans visualisation de la tumeur par des examens endoscopiques ou d'imagerie
T0	Pas d'évidence de tumeur primitive
Tis	Carcinome in situ
T1	Tumeur de 3 cm ou moins dans sa plus grande dimension, entourée par le poumon ou la plèvre viscérale, sans évidence bronchoscopique d'invasion plus proximale que la bronchique lobaire (c-à-d pas la bronche souche)
T1a	Tumeur de 2 cm ou moins dans sa plus grande dimension
T1b	Tumeur de plus de 2 cm sans dépasser 3 cm dans sa plus grande dimension
T2	Tumeur de plus de 3 cm sans dépasser 7 cm dans sa plus grande dimension
T2a	Tumeur de plus de 3 cm sans dépasser 5 cm dans sa plus grande dimension
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• atteinte de la bouche de la bronche souche à 2 cm ou plus de la carène</li> <li>• invasion de la plèvre viscérale</li> <li>• présence d'une atélectasie ou d'une pneumopathie obstructive s'étendant à la région hilare sans atteindre l'ensemble du poumon.</li> </ul>
T2b	Tumeur de plus de 5 cm sans dépasser 7 cm dans sa plus grande dimension
T3	Tumeur de plus de 7 cm ; ou envahissant directement une des structures suivantes : la paroi thoracique (y compris la tumeur de Pancoast), le diaphragme, le nerf phrénique, la plèvre médiastinale, pleural ou pariétal ou le péricarde ; ou une tumeur dans la bronche souche à moins de 2 cm de la carène sans l'envahir ; ou associée à une atélectasie ou d'une pneumopathie obstructive du poumon entier ; ou présence d'un nodule tumoral distinct dans le même lobe
T4	Tumeur de tout taille envahissant directement une des structures suivantes : médiastin, cœur, grands vaisseaux, trachée, nerf laryngé récurrent, œsophage, corps vertébral, carène; ou présence d'un nodule tumoral distinct dans un autre lobe du poumon atteint
N – Ganglions lymphatiques régionaux	
Nx	les ganglions ne peuvent pas être évalués
N0	pas de métastase ganglionnaire lymphatique régionale
N1	métastase dans les ganglions lymphatiques intrapulmonaires, péribronchiques et/ou hilaires ipsilatéraux, y compris par envahissement direct
N2	métastase dans les ganglions lymphatiques médiastinaux ipsilatéraux et/ou sous-carinaires
N3	métastase dans les ganglions lymphatiques médiastinaux controlatéraux, hilaires controlatéraux, scalènes ou sous-claviculaires ipsilatéraux ou controlatéraux

ANNEXE 3 : Critères RECIST 1.1

- Définition scannographique des lésions cibles :

<b>Lésions cibles</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Lésion tumorale &gt; 10mm dans son plus grand diamètre sur une coupe axiale</li> <li>- contours nets</li> <li>- Adénomégalie &gt; 15 mm de petit axe</li> <li>- 5 lésions maximums dans 2 organes différents maximum</li> </ul> <p><b>= Somme des plus grands diamètres des lésions cibles non ganglionnaires et des petits diamètres des lésions cibles ganglionnaires</b></p>
<b>Lésions non cibles</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Lésion tumorale &lt; 10 mm</li> <li>- Adénomégalie &lt; 15 mm</li> <li>- Lymphangite</li> <li>- Épanchement pleural, péricardique, ascitique</li> <li>- Métastase osseuse</li> </ul>

- Critères de réponse de la maladie carcinologique au traitement

<b>Progression</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Augmentation d'au moins 20% de la somme des diamètres des lésions cibles et d'au moins 5 mm en valeur absolue</li> <li>- Apparition d'une nouvelle lésion</li> </ul>
<b>Stabilité</b>	- Modification de la somme des diamètres des lésions cibles ne répondant pas aux critères de progression ou de réponse
<b>Réponse partielle</b>	- Diminution d'au moins 30% de la somme des diamètres des lésions cibles
<b>Réponse complète</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Disparition des lésions cibles non ganglionnaire</li> <li>- Ganglion &lt; 10 mm de petit axe</li> </ul>

ANNEXE 4 : Classification TNM en stades

STADE	T	N	M
Cancer occulte	TX	N0	M0
Stade 0	Tis	N0	M0
Stade IA	T1a, b	N0	M0
Stade IB	T2a	N0	M0
Stage IIA	T1a, b	N1	M0
	T2a	N1	M0
	T2b	N0	M0
Stade IIB	T2b	N1	M0
	T3	N0	M0
Stade IIIA	T1, T2	N2	M0
	T3	N1, N2	M0
	T4	N0, N1	M0
Stade IIIB	T4	N2	M0
	Tout T	N3	M0
Stade IV	Tout T	Tout N	M1



**AUTEUR : Nom : VANPARIS**

**Prénom : Tiphanie**

**Date de Soutenance : le 06 Juin 2014**

**Titre de la Thèse : Métastases surrenaliennes dans les cancers broncho-pulmonaires non à petites cellules, épidémiologie et prises en charges médicales et chirurgicales.**

**Thèse - Médecine - Lille 2014**

**Cadre de classement : Onco-pneumologie**

**DES + spécialité : DES de Pneumologie**

**Mots-clés : métastases surrenaliennes, cancer broncho-pulmonaire non à petites cellules, épidémiologie, facteurs pronostics, oligométastases, chirurgie**

**Résumé : Métastases surrenaliennes dans les cancers broncho-pulmonaires non à petites cellules, épidémiologie et prises en charges médicales et chirurgicales.**

**Contexte :** 55% des cancers broncho-pulmonaires (CBP) sont découverts à un stade métastatique, 7% avec une atteinte surrenalienne. Les prises en charge des stades IV bénéficient désormais de la chirurgie en cas d'atteinte unique.

**Méthode :** il s'agit d'une étude rétrospective, observationnelle et monocentrique de Janvier 1994 à Janvier 2014, réalisée chez des patients suivis dans le service de Pneumologie et Oncologie Thoracique de l'Hôpital Calmette de Lille. Les principaux critères d'inclusion sont la présence d'un CBP non à petites cellules, métastatique avec au moins une lésion secondaire surrenalienne.

**Résultats :** 294 patients ont été inclus, dont 54 avec atteinte unimétastatique surrenalienne. La médiane de survie globale est de 4,3 mois. Les facteurs de bon pronostics sont l'absence de tabagisme (HR : 0,526, IC 95% : 0,289-0,958), l'atteinte ipsilatérale de la surrenale par rapport à la tumeur bronchique (HR : 0,644, IC 95% : 0,453-0,916) avec une survie de plus d'1,5 mois en cas d'atteinte unilatérale versus bilatérale (p=0,0227). En cas d'atteinte isolée de la surrenale, la médiane de survie globale est meilleure de 8,4 mois contre 4 mois si plurimétastatique (p=0,0132). Les caractéristiques épidémiologiques sont semblables à la population globale en dehors d'une plus grande proportion d'hommes (p=0,0148). Il n'y a pas de différence de survie selon la localité de la surrenale. Cette sous population bénéficie plus de chimiothérapie et répond mieux au trois premières cures (p=0,039). L'atteinte unimétastatique permet également l'accès à la chirurgie comme pour 6 de nos patients dont 2 avec traitement bifocal. Leurs survies sont très bonnes de 12,6 mois (non décédée) et 85,9 mois. Le CBPNPC oligométastatique sur au moins la surrenale est de moins mauvais pronostic en cas d'atteinte cérébrale (isolée de meilleure pronostic que multiples (p=0,0375)) ou pulmonaire associées que hépatique ou osseuse.

**Conclusion :** Les CBPNPC avec métastases surrenaliennes ont un pronostic sombre. La sous-population d'unimétastatique a une meilleure survie, accédant à des traitements curatifs comme la chirurgie et la radiothérapie. Ces indications sont à mieux cerner notamment selon les caractéristiques des patients.

**Composition du Jury :**

**Président : Monsieur le Pr LAFITTE Jean-Jacques**

**Assesseurs :** Monsieur le Pr CARNAILLE Bruno

Monsieur le Pr SCHERPEREEL Arnaud

Monsieur le Dr AKKAD Rias

Monsieur le Dr DHALLUIN Xavier