



UNIVERSITE DU DROIT ET DE LA SANTE - LILLE 2  
**FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG**  
Année : 2015

**THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT  
DE DOCTEUR EN MEDECINE**

**Intérêt de la résection potentiellement curatrice des métastases  
surrénales de cancers bronchiques opérés : Résultats d'une  
étude multicentrique.**

Présentée et soutenue publiquement le 6 Novembre à 16 heures  
au Pôle Recherche  
**Par Julien De Wolf**

**JURY**

**Président :**

**Monsieur le Professeur Henri Porte**

**Assesseurs :**

**Madame le Professeur Françoise Le Pimpec-Barthes**

**Monsieur le Professeur Alain Chapelier**

**Monsieur le Professeur Alexis Cortot**

**Monsieur le Docteur Rias Akkad**

**Directeur de Thèse :**

**Monsieur le Docteur Jocelyn Bellier**

## **Abréviations**

CBP: cancer broncho-pulmonaire

CBPNPC : cancer broncho-pulmonaire non à petites cellules

<sup>18</sup>FDG- TEP : Tomographie par Émission de Positrons avec injection de 18-fluoro-deoxy-glucose

TDM : tomodensitométrie

IRM : imagerie par résonance magnétique

BPCO : broncho-pneumopathie chronique obstructive

## **TABLE DES MATIERES**

<b>INTRODUCTION.....</b>	<b>1</b>
<b>OBJECTIFS DU TRAVAIL .....</b>	<b>5</b>
<b>DONNÉES DE LA LITTERATURE .....</b>	<b>6</b>
<b>MÉTHODOLOGIE .....</b>	<b>8</b>
<b>STATISTIQUES .....</b>	<b>12</b>
<b>RESULTATS.....</b>	<b>13</b>
<b>DISCUSSION .....</b>	<b>31</b>
<b>CONCLUSION.....</b>	<b>37</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE.....</b>	<b>38</b>

# INTRODUCTION

## Épidémiologie du cancer broncho-pulmonaire

Le cancer broncho-pulmonaire (CBP) est la 1ère cause mondiale de décès par cancer. Avec 39495 nouveaux cas recensés en 2012, le CBP représente chaque année près de 11 % de l'ensemble des nouveaux cancers en France ; il est le 2<sup>e</sup> cancer le plus fréquent chez l'homme après le cancer de la prostate, le 3<sup>e</sup> chez la femme après les cancers du sein et du colon-rectum (Figure 1)(1).

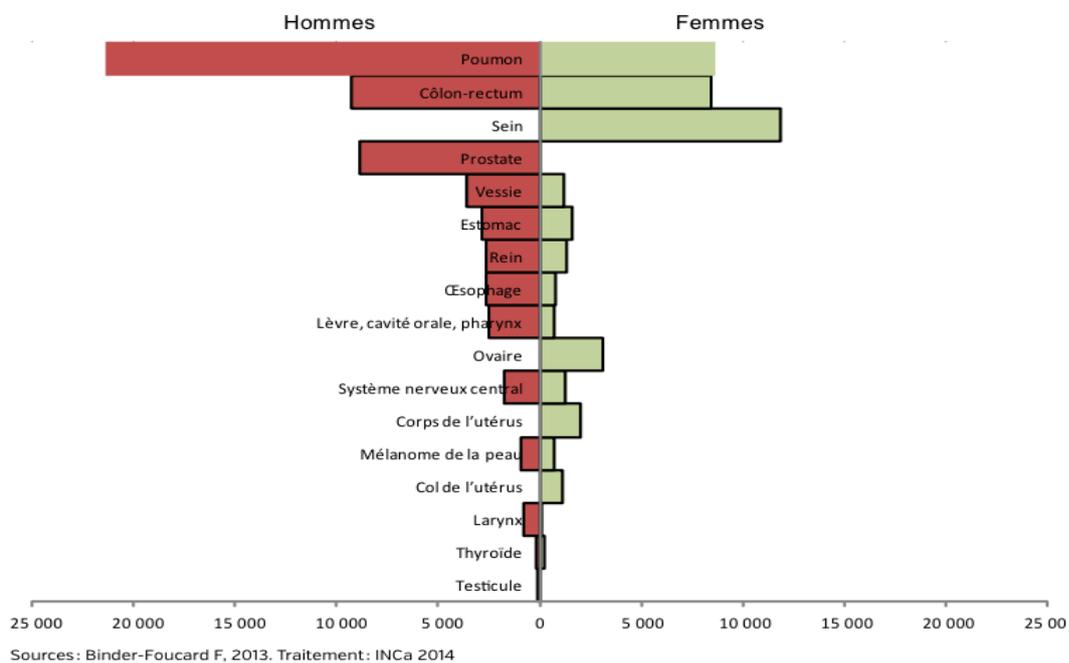
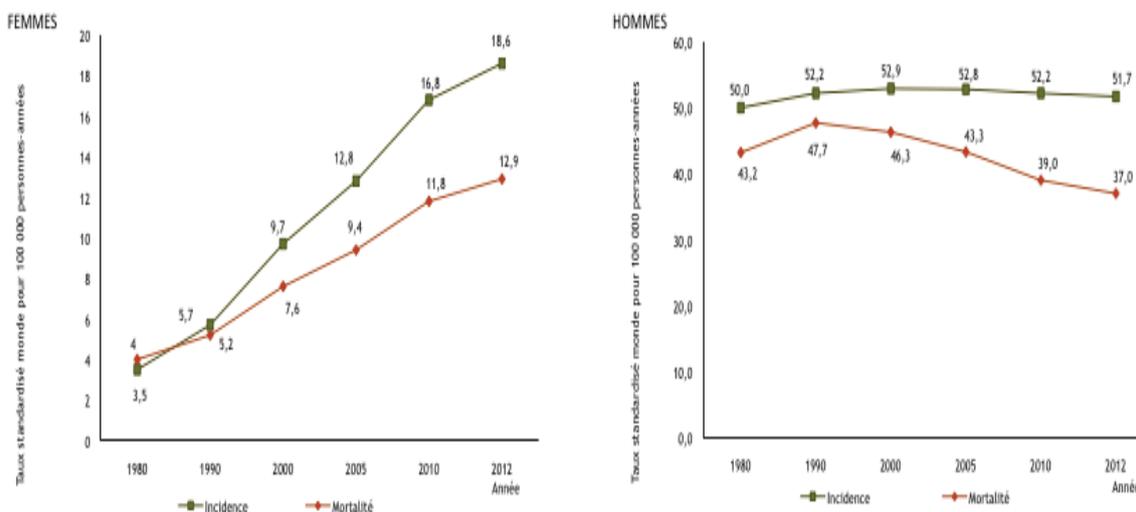


Figure 1 : Classement des cancers par mortalité estimée en 2012 en France métropolitaine par localisations selon le

sexe

Grâce à l'instauration des plans cancers, conduisant à une meilleure prévention, l'incidence du CBP a connu une baisse de 0,5 % chez l'homme mais paradoxalement une augmentation chez la femme de 5,8 %. (Figure 2).



**Figure 2 : Evolution de l'incidence et de la mortalité (taux standardisé monde estimé) par cancer du poumon selon sexe de 1980 à 2012**

Malgré un arsenal thérapeutique de plus en plus étoffé, la survie à 5 ans reste faible, estimée à seulement 14% tous stades confondus (2).

Le pronostic sombre des CBP est en grande partie expliqué par un diagnostic tardif, déjà au stade métastatique chez 11 à 36% des patients (3), limitant de fait les possibilités thérapeutiques curatives. Actuellement, les patients avec une présentation métastatique relèvent quasi exclusivement d'un traitement palliatif. La prise en charge précoce des patients présentant des lésions accessibles à un traitement potentiellement curatif est donc un enjeu majeur pour le CBP.

## **Le concept de cancer oligométastatique**

### **Définition**

Sous le terme « métastatique » se confondent plusieurs présentations cliniques allant de la métastase unique à l'efflorescence métastatique. Ainsi, en 1995, Hellman et Weichselbaum (4) ont décrit le concept de « cancer oligométastatique » défini par un état de dissémination métastatique limité en nombre (maximum de 5 lésions) et dont les localisations permettent une prise en charge radicale et curative globale. Le concept d'oligométastatique a depuis été affiné, notamment avec la notion de cancer oligométastatique synchrone et métachrone, correspondant au délai d'apparition de la métastase. Dans la littérature, lorsque le diagnostic de la métastase est réalisé durant les six premiers mois suivant le diagnostic du cancer primitif, on parle de cancer synchrone. Après six mois, la métastase est dite métachrone. Bien que rares dans le cas du CBP (7% selon Pfannschmidt et al.) (5), les patients oligométastatiques pourraient bénéficier d'un traitement multimodal à visée curative à la fois du primitif bronchique et des lésions métastatiques.

### **Cas du cancer bronchique non à petites cellules**

En 2012, l'European Society for Medical Oncology a édité des recommandations de prise en charge des cancers broncho-pulmonaires non à petites cellules (CBPNPC) oligométastatiques ne conseillant une prise en charge potentiellement curatrice uniquement dans le cadre d'un traitement personnalisé où l'état général et les comorbidités du patient, le délai d'apparition de la lésion secondaire, ainsi que l'extension de la tumeur primitive devaient être pris en compte. Ces recommandations limitaient donc la prise en charge curative au stade IV avec métastase unique si cette dernière se localisait au cerveau ou à la glande surrénale.

## **Modèle de la métastase cérébrale**

Avec une littérature abondante, la localisation cérébrale est probablement le meilleur modèle de lésion oligométastatique. Dès 1990, Patchell et al. (6) montraient une amélioration de la survie de patients dont la métastase cérébrale unique avait été réséquée et irradiée avec une survie médiane de 40 semaines contre seulement 15 semaines chez les patients dont la métastase a été uniquement irradiée ( $p < 0,01$ ). Une diminution des récurrences, et une meilleure qualité de vie étaient également observées dans le bras « chirurgie » par rapport à une radiothérapie seule. Cependant, même si cette cohorte était majoritairement composée de patients dont la lésion initiale était pulmonaire (77 %), plusieurs types de lésions primitives étaient regroupés, ne permettant pas ainsi de conclure sur le cas du CBPNPC.

Plusieurs études ont décrit des facteurs pronostiques et ainsi mieux évalué l'efficacité et l'intérêt des résections de métastases cérébrales de CBP. En 2008, une revue de la littérature réalisée par Modi et al. (7) venait confirmer les résultats de ces différentes études en rapportant une augmentation estimée de la survie passant de 10 à 23 mois chez des patients sélectionnés. La chirurgie bifocale des CBPNPC semble donc être justifiée dans cette présentation.

## **Surrénale et CBPNPC**

Entre 5 et 10% de l'ensemble des patients avec CBPNPC présentent une métastase surrénalienne au diagnostic (8). Cependant, dans seulement 1,6% des cas (9), une localisation surrénalienne oligométastatique synchrone est découverte chez un patient porteur d'un CBPNPC opérable. La survenue d'une localisation secondaire surrénalienne métachrone est plus fréquente atteignant 53% pour Kim et al. (10). La faible incidence du stade oligométastatique avec localisation surrénalienne synchrone explique sa faible description

dans la littérature, se résumant à des cohortes d'effectifs réduits. Cependant et à l'image de la métastase cérébrale, plusieurs de ces séries ont rapporté des survies longues après métastasectomie surrénalienne. La surrénalectomie pour métastase d'un CBPNPC pourrait donc être proposée comme traitement à visée curative.

## **OBJECTIFS DU TRAVAIL**

A travers une étude multicentrique rétrospective, nous avons voulu évaluer la survie des patients présentant un CBPNPC avec métastases surrénaliennes ayant bénéficié d'une résection bifocale. Nous avons également essayé de mettre en évidence des facteurs pronostiques de la survie et des récurrences. Enfin, dans le cas particulier d'une présentation synchrone nous avons comparé nos résultats à ceux d'une population de patients avec une localisation métastatique unique pris en charge médicalement, afin de définir la meilleure thérapeutique à proposer dans cette situation particulière.

## **DONNÉES DE LA LITTÉRATURE**

La prise actuelle des CBPNPC oligométastatiques avec localisation secondaire surrenalienne n'est pas consensuelle. La littérature décrit plusieurs facteurs pronostiques qui ont été évalués dans ce travail.

### **Stade du primitif bronchique**

Principal facteur pronostique de la survie des CBP, le stade de primitif n'est pourtant pas retrouvé comme influençant la survie dans les cancers oligométastatiques. Une seule étude a pu montrer que l'invasion ganglionnaire médiastinale (N2) avait un impact avec une survie à 5 ans de 52% en cas de lésions classées N0 ou N1 contre 0% en cas de N2 ( $p=0,008$ ) (10). Cependant, cette influence disparaissait lors de l'analyse multivariée. Il est probable qu'un biais de sélection des patients explique que le stade TNM ne soit pas pronostique, les patients avec un stade pT avancé étant peu nombreux et possiblement non retenus comme candidats à la surrénalectomie.

### **Localisation du primitif bronchique**

En 1958, Meyer et al. (11) en 1958 décrivaient un passage lymphatique rétropéritonéal qui permettrait une dissémination directe des cellules tumorales entre le thorax et la surrenale. Certains auteurs ont supposé qu'une localisation homolatérale de la métastase surrenalienne pourrait refléter une dissémination lymphatique de meilleur pronostic qu'une localisation controlatérale correspondant à une dissémination hémotogène. De toutes les études ayant évalué ce critère, seule l'équipe de Raz et al (12) a démontré une influence de ce facteur, avec une survie globale à 5 ans de 83% en cas d'atteinte homolatérale contre 0% en cas de présentation controlatérale ( $p= 0,003$ ). Se basant sur ce mode de dissémination, l'atteinte

primitive pulmonaire des lobes inférieurs pourrait être un facteur de bon pronostic. Malheureusement ce facteur n'a jamais pu être identifié en temps que tel dans les différentes séries publiées.

### **Délai d'apparition**

Mercier et al. (13) ont retenu un délai de 6 mois comme seuil permettant de différencier le caractère synchrone ou métachrone de la métastase surrenalienne. Grâce à cette définition, les auteurs ont pu mettre en évidence une différence significative de survie avec une médiane de survie de 12 mois dans le groupe synchrone contre 31 mois dans le groupe métachrone ( $p=0,01$ ). Cette différence de survie entre synchrone et métachrone est retrouvée par plusieurs équipes (12,14,15).

### **Traitements péri opératoires**

L'impact des traitements péri-opératoires n'a jamais pu être évalué. La disparité de prise en charge dans les cohortes publiées, les périodes d'études longues (plus de 10 ans dans toutes les séries) ainsi que l'absence de recommandations expliquent cette absence d'évaluation.

# **MÉTHODOLOGIE**

## **Recueil des données**

Il s'agit d'une étude multicentrique et rétrospective allant de janvier 2004 à décembre 2014. Tous les centres universitaires français de chirurgie thoracique ont été contactés. Huit centres ont accepté de participer et d'autoriser l'accès à leurs données, il s'agissait des centres hospitaliers universitaires de Caen, Dijon, Lille, Lyon, Paris (Hôpital Européen Georges Pompidou), Rouen, Saint-Etienne et Suresnes (Hôpital Foch).

Les données ont été colligées selon les organisations spécifiques à chaque centre :

- soit à partir des bases de données de codage des actes opératoires de surrénalectomie
- soit à partir des codes de la 10<sup>ème</sup> édition de la Classification Statistique Internationale des Maladies et des Problèmes de Santé (16)
- soit par consultation des relevés d'activité opératoire.

La recherche d'une telle population n'a pas pu être effectuée via la base de données nationale Epithor, l'anonymisation rendant le suivi difficile.

## **Critères d'inclusions des patients chirurgicaux**

Ont été inclus les patients présentant un CBPNPC réséqués ou résécables et une lésion surrénalienne isolée. Pour être inclus dans notre étude, les critères suivants devaient être respectés :

- un bilan d'extension préopératoire exhaustif comprenant une endoscopie bronchique, une imagerie par Tomographie par Émission de Positrons avec injection de 18-fluoro-deoxy-glucose (TEP- FDG) et une imagerie cérébrale (Tomodensitométrie (TDM) ou Imagerie par résonance magnétique (IRM))
- une preuve anatomopathologique affirmant le diagnostic de CBPNPC

- une exérèse chirurgicale a but curatif du primitif pulmonaire
- une résection de métastase surrénalienne durant la période d'inclusion avec confirmation anatomopathologique du caractère métastatique de la lésion.

### **Descriptifs des patients**

Les paramètres suivant ont été notés :

- âge
- sexe
- L'existence de comorbidités :
- un tabagisme considéré comme sevré si l'intoxication tabagique est interrompue depuis au minimum 4 semaines avant la chirurgie thoracique
- une Broncho-Pneumopathie Chronique Obstructive (BPCO) défini par un rapport de Tiffeneau (VEMS/ CV) < 70 %
- un diabète
- une hypertension artérielle
- des antécédents de cardiopathie ischémique
- des antécédents vasculaires correspondant à une artériopathie oblitérante des membres inférieurs (AOMI) ou à un accident vasculaire cérébral (AVC).

### **Résections pulmonaires**

Pour les résections pulmonaires, ont été relevés :

- le type de résection chirurgicale et son éventuelle extension aux structures adjacentes
- la localisation du primitif bronchique
- la classification TNM selon la 7<sup>ème</sup> classification (17)
- l'administration d'un traitement péri opératoire et si oui lequel

- le type histologique selon la classification de l'Organisation Mondiale de la Santé.

Les cancers bronchiques à petites cellules ont été exclus de la cohorte.

- le type anatomopathologique de résection :

- R0 : exérèse microscopique complète
- R1 : exérèse avec atteinte microscopique des berges de résection
- R2 : exérèse macroscopiquement incomplète

### **Surrénalectomie**

Pour la surrénalectomie, ont été répertoriés

- le délai de survenue de la lésion : synchrone ou métachrone
- le type d'abord chirurgical : laparotomie, lombotomie, chirurgie mini invasive (coelioscopie et chirurgie robotique), phrénotomie en cas de geste thoracique associé
- l'administration d'un traitement péri opératoire et si oui lequel
- la latéralité par rapport au primitif pulmonaire : homo, controlatéral ou bilatéral
- le type anatomopathologique de résection

### **Complications postopératoires après surrénalectomie**

Nous avons répertoriés :

- toutes les reprises chirurgicales et leurs causes
- la morbi-mortalité liée à une insuffisance surrénalienne

## **Population médicale**

Le recueil de notre population médicale est un recueil rétrospectif et monocentrique réalisé par le service de pneumologie du CHRU de Lille sur la même période d'étude.

Pour être inclus dans notre étude, les patients traités médicalement devaient respecter les critères suivants :

- pas de prise en charge chirurgicale du CBPNPC
- confirmation anatomopathologique du CBPNPC soit par biopsie sous TDM soit par fibroscopie.
- confirmation anatomopathologique du caractère métastatique de la tumeur surrénalienne ou à défaut présence isolée au bilan d'extension d'une hyperfixation de la surrénale associé à une augmentation de taille de cette dernière. En l'absence de confirmation anatomopathologique, le caractère métastatique de la surrénale est validé en réunion de concertation pluridisciplinaire
- seules les tumeurs surrénaliennes d'apparition synchrone au CBPNPC ont été considérées dans le « bras » médical de l'étude

Les mêmes paramètres ont été analysés. Le type de traitement entrepris pour la prise en charge du primitif pulmonaire et de la métastase surrénaliennes a été recueilli :

- Chimiothérapie
- Radiothérapie
- Radiothérapie stéréotaxique
- Exérèse chirurgicale surrénalienne

## STATISTIQUES

Les variables continues sont décrites sous la forme de médianes avec leur minimum et maximum. Les variables qualitatives sont décrites de manière binaire à l'aide d'un pourcentage de répartition. Chaque variable a été analysée séparément.

Dans une première partie, l'étude a été réalisée exclusivement dans la cohorte de patients chirurgicaux. Les survies ont été analysées à l'aide d'une courbe de Kaplan-Meier. La recherche des facteurs pronostiques de survie globale et de récidives chez ces patients a été réalisée par le test du Log-Rank pour les variables qualitatives, et par le modèle de Cox pour les variables quantitatives. L'hypothèse des risques proportionnels a été vérifiée par les résidus de Schoenfeld et la log-linéarité a été évaluée pour les variables quantitatives. Les facteurs significatifs en univarié pour un  $p < 0,10$  ont été inclus dans un modèle multivarié de régression de Cox. Ils ont été considérés significatifs pour un  $p < 0,05$  et un intervalle de confiance à 95%.

Dans une seconde partie, nous avons comparé survie globale entre les patients avec métastase surrénalienne synchrones opérés et non opérés. La recherche de facteurs potentiels de confusion a été réalisée chez ces patients afin d'homogénéiser la comparabilité des groupes. Cette analyse concerne les variables suivantes : l'âge, le sexe, le type histologique, le T, le N et le site métastatique. Le test du Khi-deux ou du Fisher Exact a été utilisé pour les variables qualitatives. Le test de Student a été utilisé pour l'âge. Les variables dont la p-value était inférieure à 0.10 en analyse univariée, ont été introduites comme facteurs d'ajustements dans un modèle de Cox multivarié évaluant la survie entre le groupe de patients opérés et non opérés. L'hypothèse des risques proportionnels a été vérifiée par les résidus de Schoenfeld. Le niveau de significativité a été fixé à 5%.

Les analyses statistiques ont été effectuées à l'aide du logiciel SAS (SAS Institute version 9.3) ainsi que du logiciel SPSS pour la réalisation des courbes de survie

## RESULTATS

### EVALUATION DE LA POPULATION CHIRURGICALE

#### Description de la population chirurgicale

Au total, durant la période d'étude, 59 patients ont bénéficié d'une chirurgie bifocale pour métastase surrenalienne d'un CPBNPC dans les 8 centres participants. La cohorte était composée de 46 hommes (78 %) et 13 femmes (22 %). L'âge médian était de 58 ans [39 – 75]. Au moins une comorbidité était présente chez 42 patients (71 %). Les comorbidités les plus fréquentes étaient une BPCO chez 36 patients (62 %), un antécédent vasculaire chez 20 patients (34,5%) et un antécédent de cancer autre chez 6 patients (10 %). Les comorbidités sont résumées tableau 1.

Tableau 1 : Répartition des comorbidités de la cohorte

Comorbidités	N	%	
Tabagisme	Absent	2	3,5
	Sevré	47	81
	Actif	9	15,5
BPCO	36	62	
Antécédents vasculaires	20	34,5	
Antécédents de cancer	6	10	
Diabète	3	5	
Antécédents de chimiothérapie	3	5	
Antécédents de radiothérapie	2	3,5	

## Résections pulmonaires

La résection du primitif bronchique était une lobectomie chez 36 patients (61 %), une lobectomie élargie chez 15 patients (25,4 %) et une pneumonectomie chez 8 patients (13,6 %). Les lobectomies élargies comprenaient des résections élargies aux lobes adjacents chez 5 (8,5%) patients dont 2 bilobectomies, 3 (5%) sleeve lobectomies bronchiques, 4 (6,8%) lobectomies avec geste vasculaire (dont un remplacement de veine cave supérieure, une reconstruction d'artère sous-clavière et 2 résections d'oreillette gauche) et 6 (10,2%) lobectomies élargies à la paroi. L'atteinte pulmonaire était répartie comme décrit dans la figure 3.

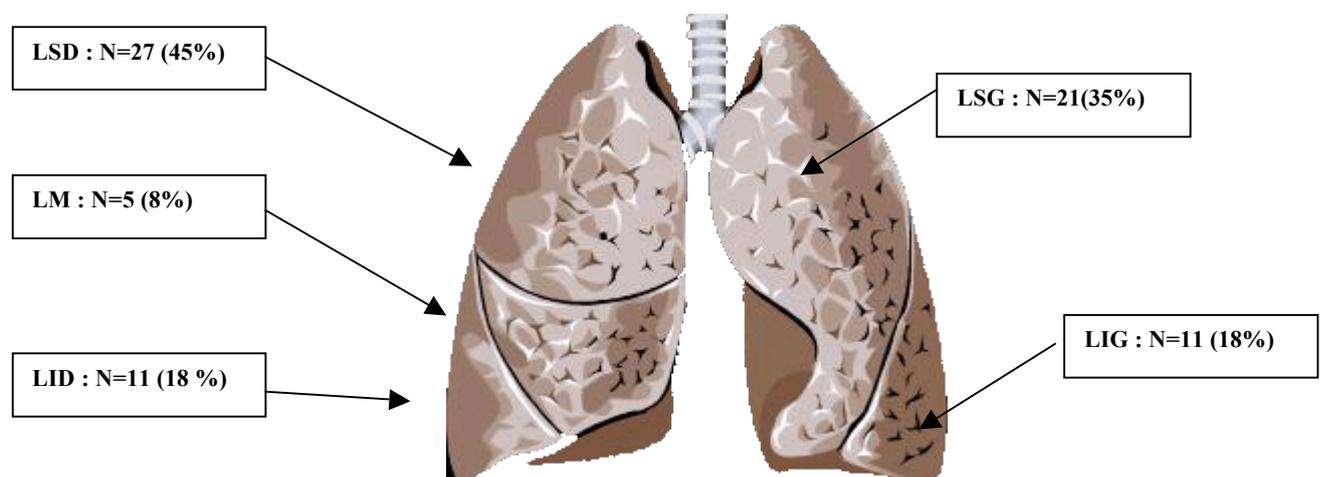
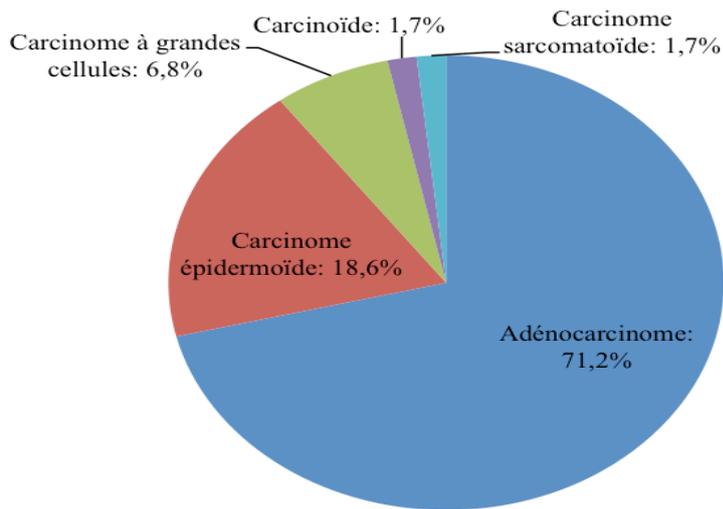


Figure 3 : Répartition de la localisation du primitif pulmonaire

Le type histologique était majoritairement un adénocarcinome avec 42 cas (71,2 %). Il s'agissait d'un carcinome épidermoïde dans 11 cas (18,6 %), d'un carcinome à grandes cellules dans 4 cas (6,8 %) et un carcinome sarcomatoïde et un carcinoïde dans un cas chacun (1,7 %). La figure 4 représente la répartition des types histologiques.



**Figure 4 : Répartition des types histologiques**

La majorité des lésions pulmonaires (n= 32 soit 54,2 %) pouvait être classée en pT2 (tableau 2). De même, la majorité des lésions pulmonaires (n=25, soit 42,4 %) ne présentait pas d’envahissement ganglionnaire médiastino-hilaire (tableau 2). Il est intéressant de noter que près d’un tiers (n=19) des patients présente un envahissement ganglionnaire de type N2.

<b>pT</b>	<b>N</b>	<b>%</b>	<b>pN</b>	<b>N</b>	<b>%</b>
<b>T1</b>	8	13,6	<b>N0</b>	25	42,4
<b>T2</b>	32	54,2	<b>N1</b>	15	25,4
<b>T3</b>	14	23,7	<b>N2</b>	19	32,2
<b>T4</b>	5	8,5			

**Tableau 2: Classification pT et pN des lésions primitives pulmonaires**

## **Surrénalectomies**

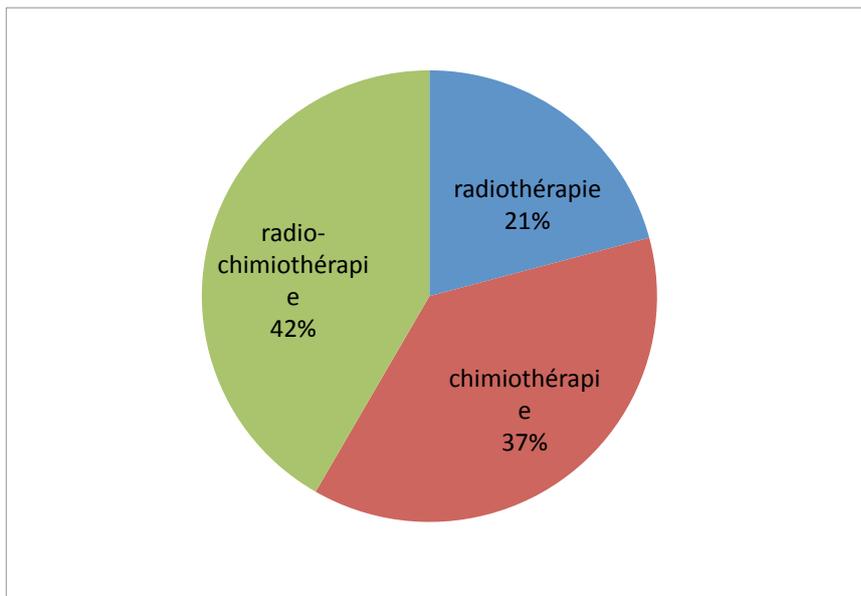
Dans 26 cas (44 %), la métastase surrénalienne était synchrone au primitif bronchique. Pour les 33 présentations métachrones (56 %), le délai médian d'apparition de la métastase était de 18,3 mois [6 – 105]. Le délai médian global entre la résection pulmonaire et la surrénalectomie était de 10,5 mois [0 – 105].

La métastase surrénalienne était localisée dans 22 cas (37,3 %) du côté homolatéral au primitif bronchique et dans 34 cas (57,6 %) du côté controlatérale. Enfin dans 3 cas (5,1 %) la localisation surrénalienne était bilatérale.

La surrénalectomie a été réalisée chez 31 patients (52,5 %) par un abord mini invasif (30 par voie coelioscopique et 1 voie robot-assistée), chez 23 patients (39%) par laparotomie. Enfin, dans 5 cas (8,5%), elle a été réalisée par voie trans-diaphragmatique au cours de la même procédure opératoire que la résection pulmonaire (dont 4 par une thoracotomie gauche et 1 thoracotomie droite).

La résection surrénalienne était R0 dans 57 cas (96,6 %) et R1 dans 2 cas (3,4 %). Pour ces 2 dernières, la résection avait été effectuée sous cœlioscopie pour l'un et par laparotomie pour l'autre.

Un traitement complémentaire à la surrénalectomie était administré à 24 patients (40,7%), et comportait une radiothérapie sur le lit de la surrénalectomie dans 15 cas (25,4%) (dont les 2 patients avec des résections R1), une chimiothérapie péri-surrénalectomie chez 19 patients (35,9%), le traitement était combiné (radiothérapie et chimiothérapie) chez 10 patients (16,9%) (Figure 5).



*Figure 5 : Répartition des traitements adjuvants à la surrénalectomie*

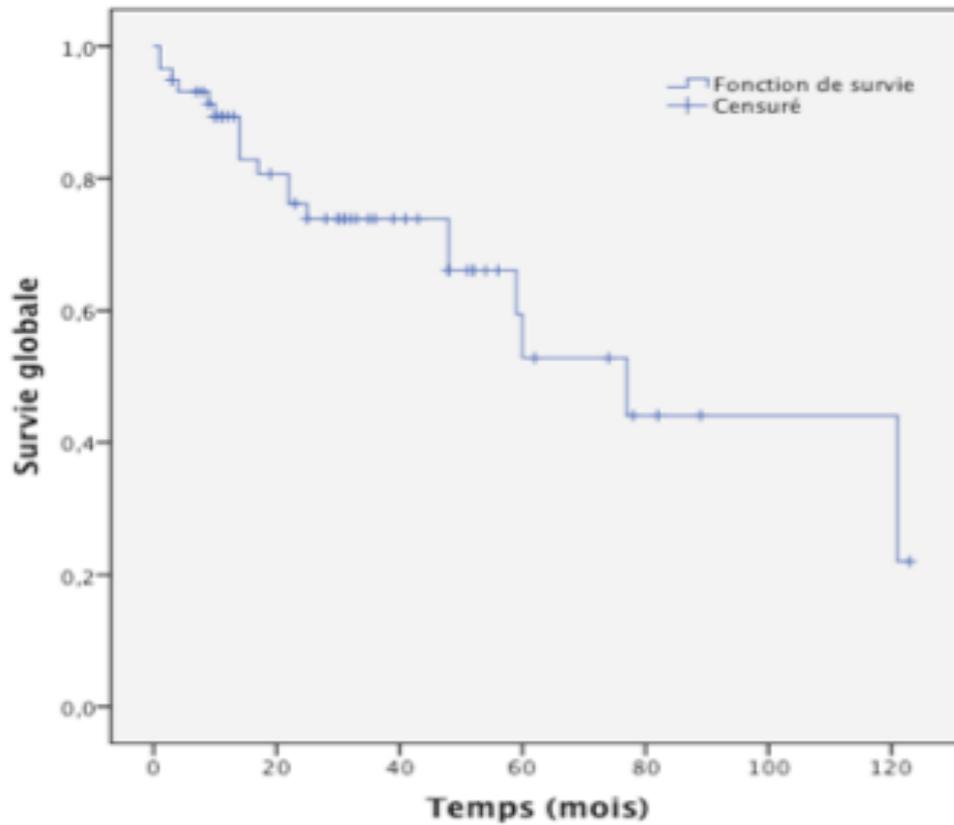
### **MORBI-MORTALITE**

La morbidité après surrénalectomie est nulle, aucun patient n'ayant présenté de complication.

La mortalité post opératoire à 3 mois était de 1,7 % (n=2) : un patient a présenté un choc hémorragique au 19<sup>ème</sup> jour post opératoire après la résection d'une volumineuse métastase de 12 cm et un patient est décédé d'une insuffisance surrénalienne secondaire à une surrénalectomie bilatérale au 3<sup>ème</sup> mois post opératoire.

## SURVIE GLOBALE

La survie globale à 5 ans était de 59% avec une médiane de survie estimée à 77 mois [0,6 – 123] (figure 6).



<b>Population Chirurgicale</b>				
<b>Délai (en mois)</b>	<b>12</b>	<b>24</b>	<b>36</b>	<b>60</b>
<b>Survie en %</b>	<b>89</b>	<b>76</b>	<b>74</b>	<b>59</b>
Erreur standard %	4,1	6	6	9,4
Patients restants (n)	43	33	23	9
Patients décédés (n)	6	12	13	16

Figure 6 : Survie Globale de la Population chirurgicale

## Facteurs pronostiques de Survie Globale

### Une analyse univariée des facteurs influençant la survie a été réalisée.

Nous avons étudié l'influence du type de présentation (métachrone vs synchrone) : aucune différence n'a été démontrée avec une survie à 5 ans estimée à 49 % pour la population synchrone contre 56 % pour la présentation métachrone ( $p=0,389$ ) (figure 7).

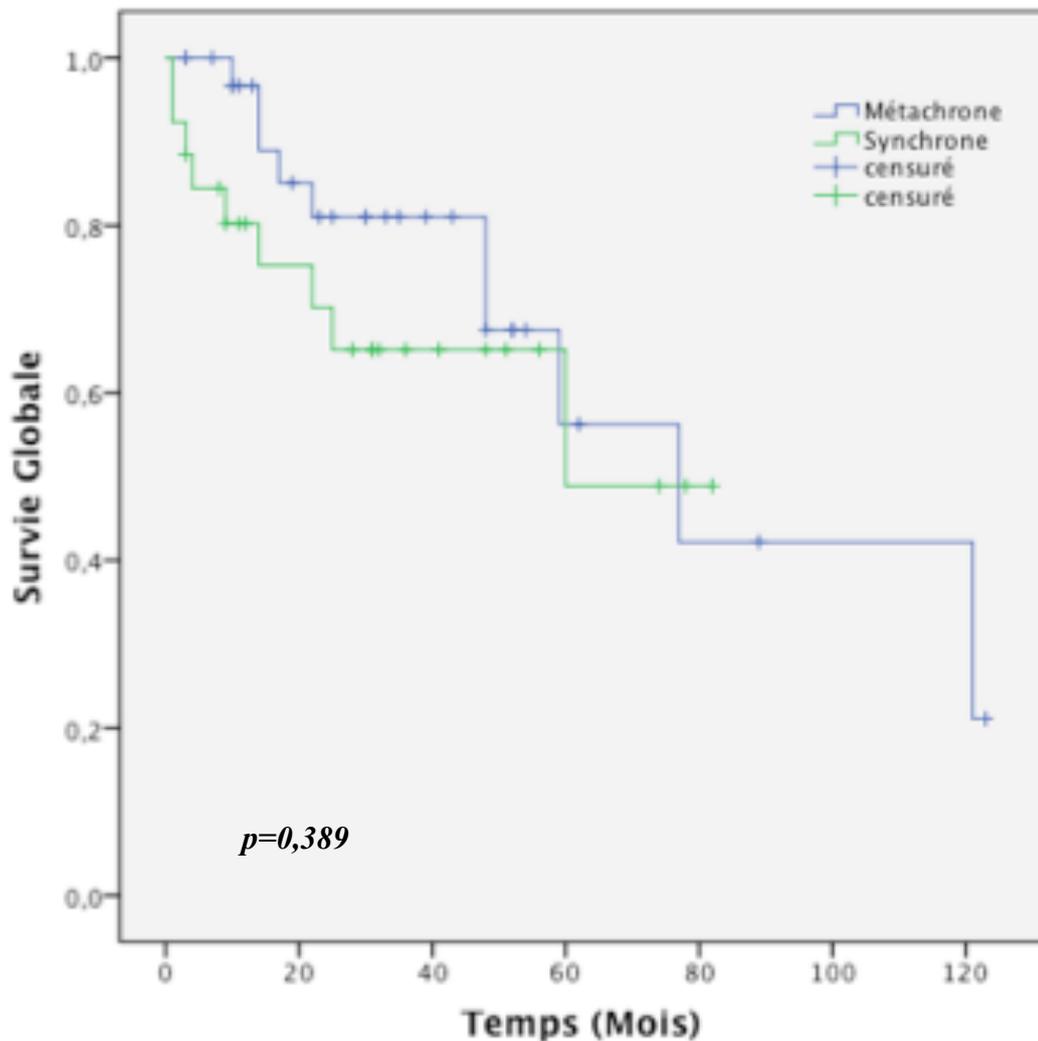


Figure 7 : Comparaison de la survie selon le type de présentation

Concernant l'influence du type histologique du CBPNPC, nous n'avons pas montré de différence significative entre les adénocarcinomes et les carcinomes épidermoïdes tout en soulignant une survie inférieure pour les patients présentant une type histologique épidermoïde ( $p = 0,08$ ). En effet, la survie à 5 ans est estimée respectivement pour les adénocarcinomes et les carcinomes épidermoïdes à 58% et 39%. A noter que nous avons exclus de cette étude les patients présentant les formes histologiques différentes des adénocarcinomes et carcinomes épidermoïdes.

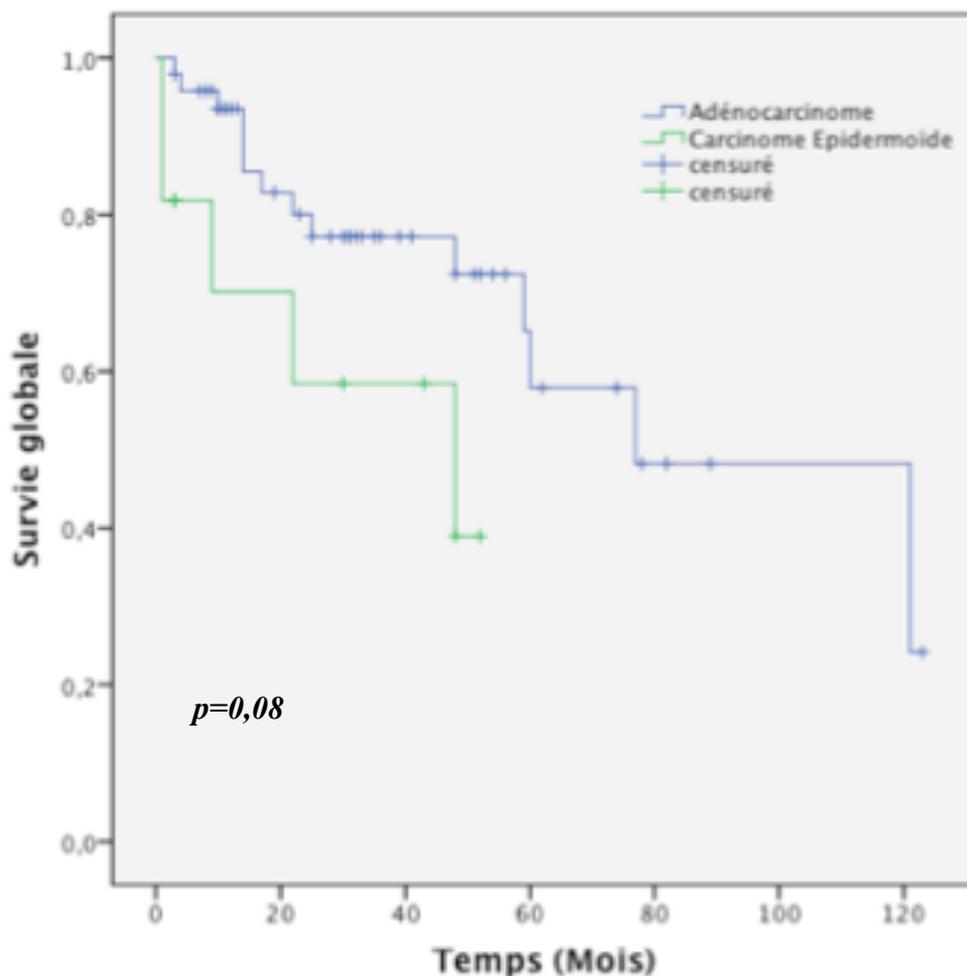


Figure 8: Comparaison de la survie selon le type histologique

Concernant l'envahissement ganglionnaire médiastinal, aucune différence significative ( $p = 0,067$ ) n'a pu être mise en évidence mais nous pouvons noter une tendance à risque de l'envahissement ganglionnaire de type N2 ; en effet, ces patients présentaient une survie à 5 ans estimée à 27% contre 68% pour les envahissement N0-N1 (figure 9).

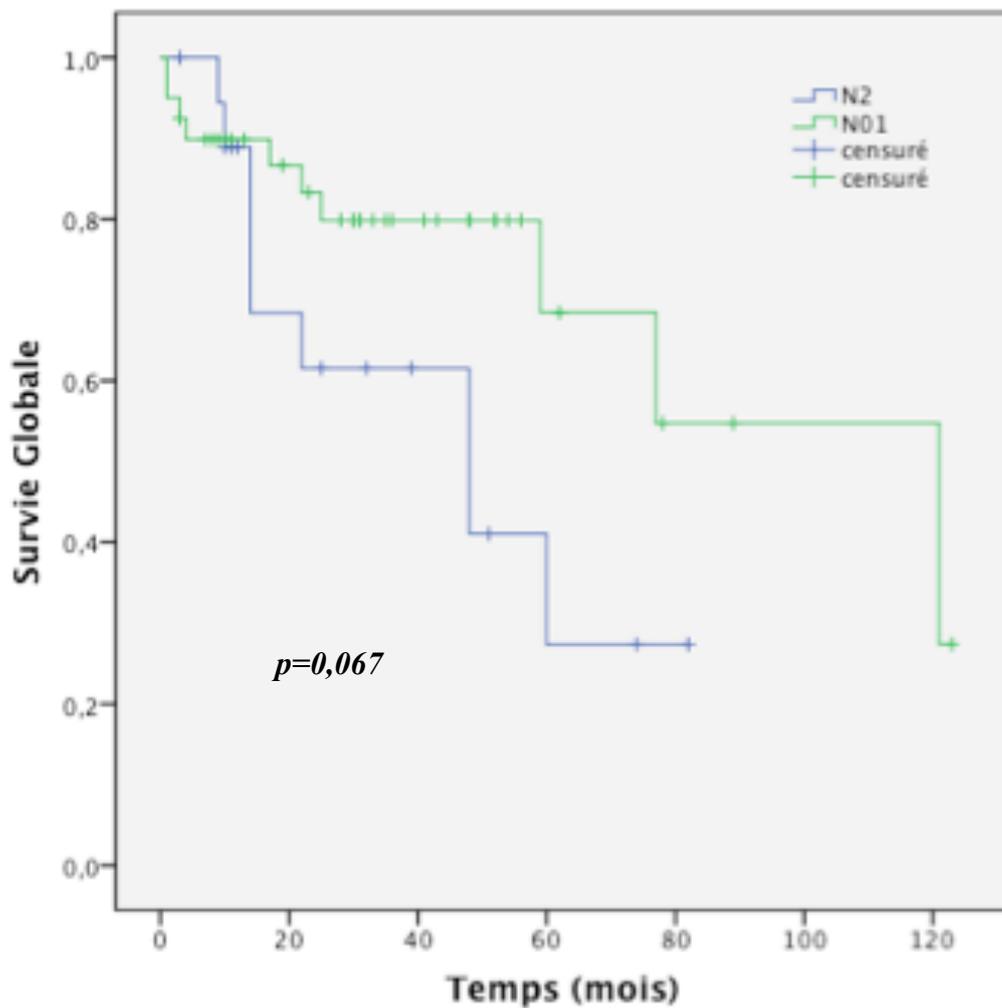


Figure 9: Comparaison de la survie selon l'envahissement ganglionnaire médiastinal

Concernant la localisation du CBPNPC, nous avons différencié les lobes supérieurs (incluant les lobes moyens) aux lobes inférieurs. Nous avons exclu les populations qui ont bénéficié d'un geste sur les lobes supérieurs et inférieurs, c'est-à-dire 9 patients (15% de la population chirurgicale)

Le CBPNPC était localisé aux lobes supérieurs chez 39 patients (66%) et aux lobes inférieurs chez 11 patients (19%). Nous n'avons pas montré de différence de survie globale entre ces populations ( $p = 0,70$ ). La médiane de survie estimée selon Kaplan Meier lors de l'atteinte des lobes supérieures était de 77 mois [IC95% = 43 - 110] contre 121 mois [IC95% = 0 - 265] pour lors de l'atteinte inférieure.

La localisation de la métastase surrénalienne homolatérale à la tumeur primitive était constatée chez 22 patients (37,3 %), et controlatérale chez 34 patients (57,6 %) patients. En cas de lésion homolatérale, la médiane de survie était de 48,3 mois [2,9 - 120,6] et de 77,1 mois [0,6 - 122,6] en cas d'atteinte controlatérale. Aucune différence n'a été mise en évidence ( $p=0,358$ ).

Le type de geste pulmonaire ( $p=0,24$ ) n'était pas corrélé à une amélioration de la survie.

Nous avons également évalué l'influence des traitements adjuvants utilisés en péri-opératoire (encadrant le geste de surrénalectomie). Ni la chimiothérapie péri -opératoire, ni la radiothérapie péri-opératoire n'influencent la survie globale ( $p = 0,31$ ).

**Analyse multivariée à partir des variables univariées.**

A partir d'un modèle de régression de Cox, nous avons testé les variables qui étaient significatives à 10% dans le modèle univarié pour déterminer les variables influençant la survie de manière indépendante. Ces variables étaient le type histologique « Carcinome Epidermoïde » vs « Adénocarcinome » et l'envahissement ganglionnaire N2 vs N0-1.

Après analyse multivariée, **seul l'envahissement N2 vs N0-1 apparaît comme facteur de risque de décès** avec un Risque Relatif évalué à 2,7 pour un IC95% allant de 1,075 à 6,938 (p = 0,035) (tableau 3).

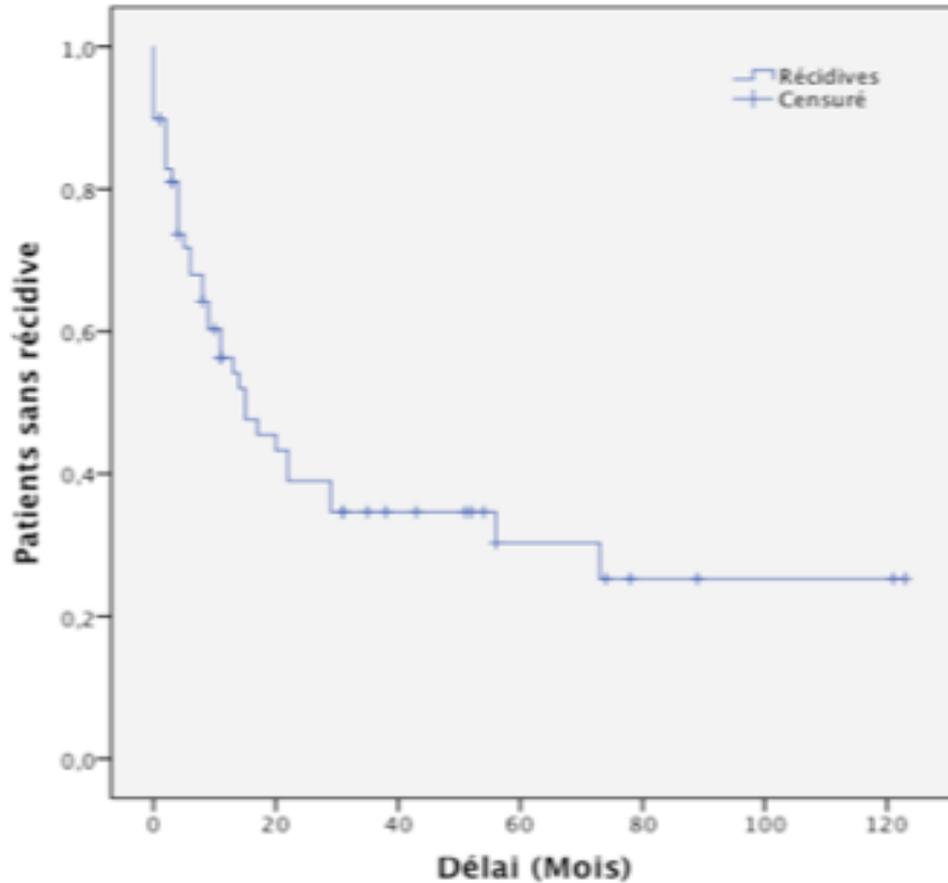
Variabes	RR	IC95%	P
<b>N2 vs N0-1</b>	<b>2,731</b>	<b>1,075 – 6,938</b>	<b>0,035</b>
Carcinome Epidermoïde vs Adénocarcinome	2,717	0,921 – 8,013	0,070

**Tableau 3. Facteurs indépendants de survie globale. Analyse multivariée**

## RECIDIVES

Trente six patients ont présenté une récurrence métastatique durant le suivi (61%).

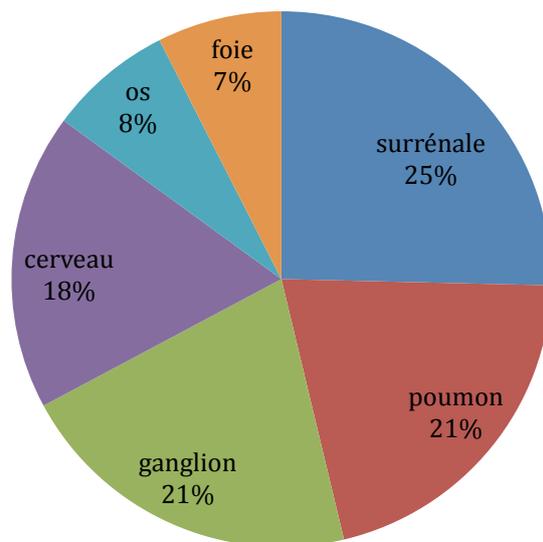
Selon Kaplan Meier, le nombre de patients indemne de récurrences était estimé à 30,3% à 5 ans pour un délai médian sans récurrence estimé à 15 mois (0 - 93 ) (figure 10).



Population Chirurgicale				
Délai (en mois)	12	24	36	60
<b>Patients sans récurrences %</b>	<b>56</b>	<b>39</b>	<b>34,6</b>	<b>30,3</b>
Erreur standard %	6,9	6,9	6,8	7,2
Patients ayant récidivés (n)	24	32	34	35

**Figure 10 : Estimation de l'absence de récurrence**

Par ordre de fréquence, les sites de récurrence étaient la surrenale chez 17 patients (28,8 %), le poumon chez 14 patients (23,7 %), les ganglions (médiastinaux ou rétropéritonéaux) chez 14 patients (23,7 %), le cerveau chez 12 patients (20,3 %), l'os et le foie chez 5 patients pour chacun (8,5 %), enfin la plèvre chez 2 patients (3,4 %). La figure 11 représente la répartition des sites de récurrences.



**Figure 11 : Répartition des sites de récurrences métastatiques après surrénalectomie**

### **Recherche de facteurs influençant la récurrence**

Nous avons testé les facteurs influençant la récurrence.

Le tableau 4 regroupe l'analyse du risque de récurrence selon les paramètres étudiés.

**Devant l'absence de variables significatives en analyse univariée, nous n'avons pas mis en évidence de variables influençant de manière indépendante les récurrences.** On peut tout de même souligner l'influence de l'envahissement ganglionnaire N2 sur le taux de récurrences

même si celui ci n'apparait pas significatif dans notre analyse univariée, mais en faveur d'une tendance à risque de récurrences. Cela conforte les résultats retrouvés concernant les facteurs de mortalité où l'envahissement ganglionnaire médiastinal apparaît comme facteur de risque indépendant de mortalité globale (cf analyse supra).

	<b>Récidive n (%)</b>	<b>p</b>
<b>Sexe :-Femme</b>	10 (77)	0,15
<b>-Homme</b>	26 (56,5)	
<b>Age</b>	-	0,35
<b>Tabac :-sevré</b>	26 (66)	0,9
<b>-actif</b>	5 (80)	
<b>BPCO</b>	19 (52,8)	0,22
<b>Vasculaire</b>	12 (60)	0,92
<b>Métastase homolatérale</b>	15 (68)	0,77
<b>Métastase controlatérale</b>	20 (58)	
<b>N0-1</b>	21 (52,5)	0,053
<b>N2</b>	15 (79)	
<b>Geste :-lobectomie</b>	18 (64)	0,49
<b>-lobectomie élargie</b>	9 (73)	
<b>-pneumectomie</b>	6 (75)	
<b>Radiothérapie</b>	8 (72,7)	0,63
<b>Chimiothérapie</b>	14 (73,7)	0,76
<b>Curage</b>	6 (75)	0,3
<b>Métachrone</b>	22 (66,7)	0,46
<b>Synchrone</b>	14 (53,8)	

Tableau 4 : Analyse du risque de récurrence

## EVALUTATION DE LA POPULATION SYNCHRONE

### Etude comparative de la prise en charge chirurgicale vs médicale

#### Description de la population médicale

La cohorte médicale était composée de 34 patients (32 hommes (94 %) et 2 femmes (6 %)) issus du service de Pneumologie et d'Oncologie thoracique du CHRU de Lille. L'âge médian était de 58 ans [41 – 86]. Le type histologique était majoritairement un adénocarcinome avec 21 cas (61,8 %). Il s'agissait d'un carcinome épidermoïde dans 7 cas (20,6 %), d'un carcinome à grandes cellules dans 5 cas (14,7 %) et un carcinoïde dans un cas (2,9 %). La figure 12 représente la répartition des types histologiques.

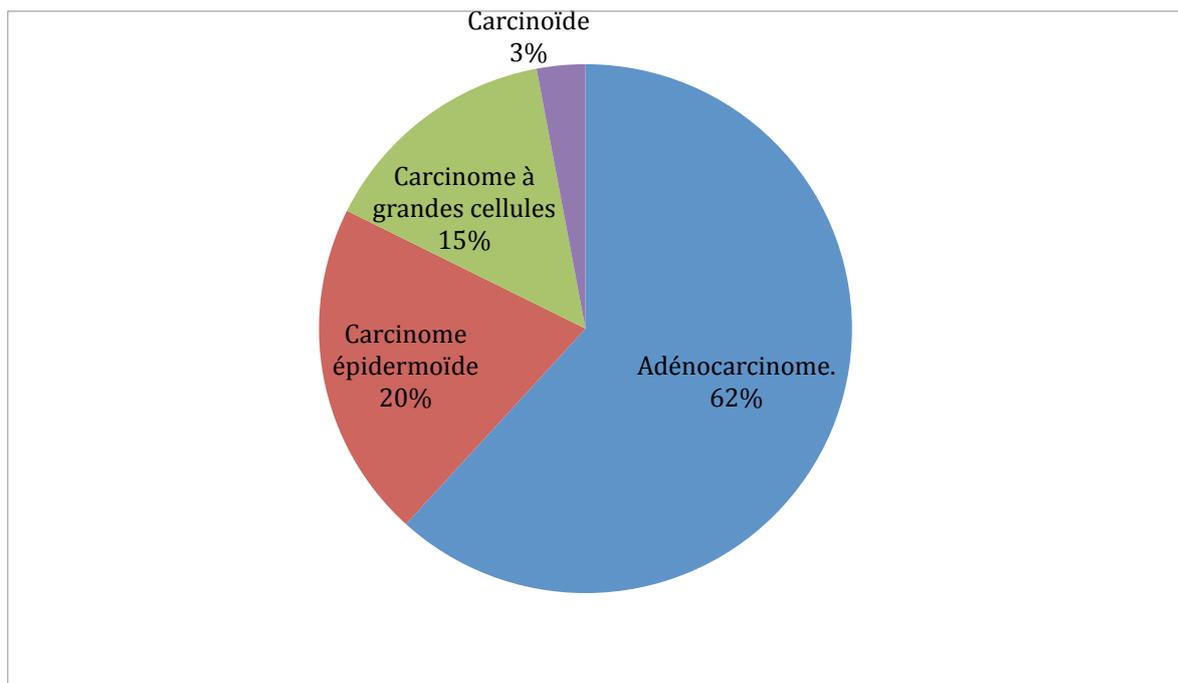


Figure 12: Répartition des types histologiques dans le groupe médical

La majorité des lésions pulmonaires était classée en pT3-4 (n= 18 soit 52,9 %) et présentait un envahissement ganglionnaire (n=29, soit 85,3 %) (Tableau 5). Il est intéressant de noter que près d'un tiers (n=11, soit 32,3%) des patients présentaient dans le groupe médical un envahissement ganglionnaire de type N2 ; cette répartition était similaire à celle retrouvée dans le groupe chirurgical.

<b>pT</b>	<b>n</b>	<b>%</b>	<b>pN</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
<b>T1</b>	4	11,8	<b>N0</b>	5	14,7
<b>T2</b>	12	35,3	<b>N1</b>	9	26,5
<b>T3</b>	7	20,6	<b>N2</b>	11	32,3
<b>T4</b>	11	32,3	<b>N3</b>	9	26,5

**Tableau 5: Classification pT et pN des lésions pulmonaires dans le groupe médical**

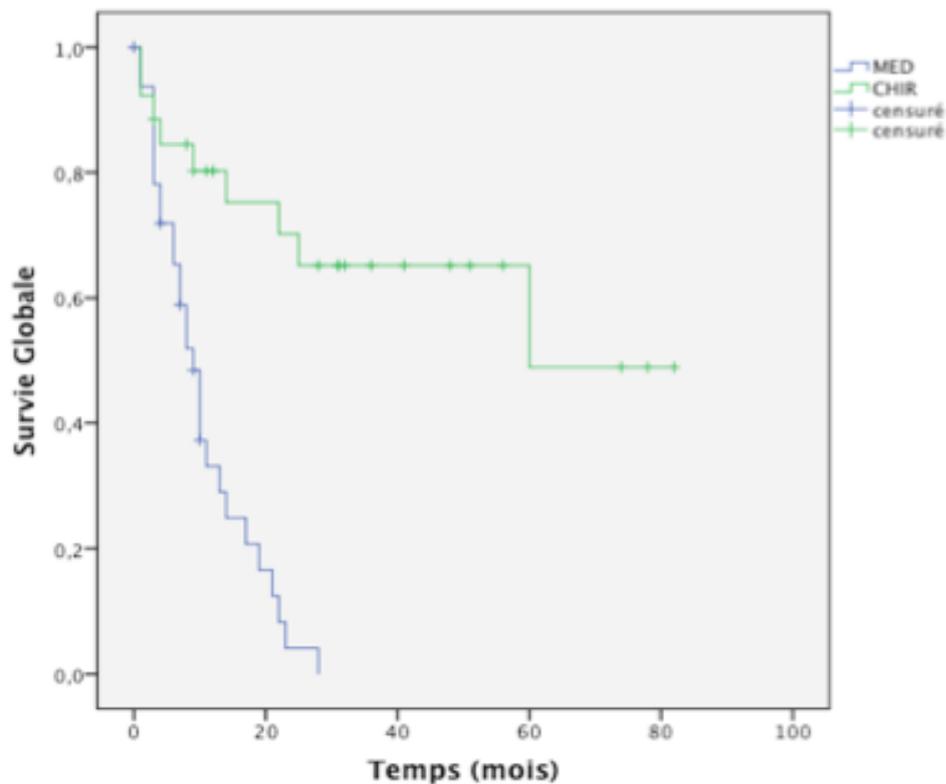
Une chimiothérapie a été administrée à 27 patients (79,4 %), une radiothérapie stéréotaxique pour la lésion primitive a été réalisée chez 2 patients (5,9 %). Enfin, un traitement de support a été proposé dans 5 cas (14,7 %). La localisation de la métastase surrénalienne était homolatérale au CBPNPC chez 11 patients (32,4%), controlatérale chez 15 patients (44,1%) et bilatérale chez 8 patients (23,5%). La métastase surrénalienne était traitée par chirurgie dans un cas (3%) et par radiothérapie stéréotaxique dans un 1 autre cas (3%) et par chimiothérapie chez 25 (73,5%) patients. Le tableau 6 résume les comparaisons des groupes « Chirurgie » versus « Médical ».

Variables		Médical	Chirurgical	p
Total (n, %)		26 (43)	34 (57)	
Sexe M		22 (85)	32 (94)	0,42
Age (médiane, mini-max)		56 [39 – 75]	58[41 – 86]	0,44
Tabac (n, %)	Jamais	2 (7,7)	2 (6)	
	Sevré	19 (73,1)	0	
	actif	5 (19,2)	32 (94)	
Histologie (n, %)	Adénocarcinome	18 (69,2)	21 (61,8)	0,74
	C. épidermoïde	4 (15,4)	7 (20,6)	
	CGC	4 (15,4)	5 (14,7)	
	Carcinoïde	0 (0)	1 (2,9)	
Localisation de la tumeur (n, %)	LSD	10 (38,5)	19 (55,9)	0,18
	LM	3 (11,5)	3 (8,9)	
	LID	2 (7,7)	5 (14,7)	
	LSG	14 (53,9)	7 (20,6)	
	LIG	4 (15,4)	7 (20,6)	
Classification T (n, %)	1	4 (15,4)	4 (11,8)	<b>0,044</b>
	2	14 (53,8)	12 (35,3)	
	3	7 (26,9)	7 (20,6)	
	4	1 (3,9)	11 (32,3)	
Classification N (n, %)	0	10 (38,5)	5 (14,7)	<b>0,017</b>
	1	7 (26,9)	9 (26,5)	
	2	9 (34,6)	11 (32,3)	
	3	0 (0)	9 (26,5)	
Localisation de la métastase (n, %)	Homolatérale	11 (42,3)	11 (32,4)	0,26
	Controlatérale	13 (50)	15 (44,1)	
	Bilatérale	2 (7,7)	8 (23,5)	

**Tableau 6: Comparaison du groupe synchrone traitement chirurgical versus médical**

Après estimation selon Kaplan-Meier, la survie à 3 ans était à 0% dans le groupe médical. La médiane de survie était 8 mois [0 – 28]. Dans le groupe chirurgical, la survie à 5 ans était estimée à 49% avec une médiane de survie de 60 mois [0,6 –81,9].

Après réalisation d'une analyse multivariée, **la prise en charge chirurgicale bifocale est le seul facteur indépendant améliorant la survie** (RR = 0,15 ; IC95% = 0,063 – 0,363 ; p = 0,0001) (figure 13).



Population Chirurgicale Synchrones				
Délai (en mois)	12	24	36	60
<b>Patients sans récidives %</b>	<b>80</b>	<b>70</b>	<b>65,2</b>	<b>48,9</b>
Erreur standard %	7,9	9,6	10,1	16
Patients ayant récidivés (n)	5	7	8	9
Population Médicale Synchrones				
Délai (en mois)	12	24	36	60
<b>Patients sans récidives %</b>	<b>33</b>	<b>4,1</b>	<b>0</b>	<b>0</b>
Erreur standard %	8,9	4	-	-
Patients ayant récidivés (n)	20	27	28	28

**Figure 13: Comparaison de la survie chez les présentations synchrones en fonction du type de prise en charge**

## DISCUSSION

La prise en charge des métastases surrenaliennes demeure une problématique dans le cadre des cancers oligométastatiques. Cette présentation rare se traduit par une prise en charge non codifiée pour laquelle des recommandations ne sont pas disponibles. Le nombre de patients pouvant relever de ce type de prise en charge étant faible, une inclusion multicentrique était donc justifiée. Ainsi, ce travail a permis d'inclure 59 patients sur une période de 10 ans. Même si la moyenne d'inclusion est de moins d'un patient/centre/an, cette étude regroupe à ce jour le plus grand effectif de patients (12,13,18) sur une période courte aux regards de la littérature allant de 12 à 16 années. De plus, la période d'étude récente a permis de sélectionner les patients grâce à un bilan d'extension initial optimal comprenant notamment une TEP. L'apport du TEP-FDG (19) dans la sélection des candidats à la chirurgie bifocale couplé à une imagerie cérébrale permettent de dépister les lésions pouvant être occultes avec les bilans d'extensions plus anciens. Ainsi, Porte et al. notaient déjà en 2001, et ce devant le taux très élevé de récurrence précoce décrit dans leur série (38 % à 3 mois et 56% à 6 mois, avec le cerveau comme site préférentiel de récurrence), la nécessité de réaliser de manière systématique un TEP-FDG et une imagerie cérébrale chez les patients avec un CBPNPC de stade I ou II et une suspicion de métastase surrenalienne afin de ne pas méconnaître d'autres sites métastatiques.

Plusieurs publications ont évalué l'intérêt de la surrenalectomie pour métastase unique d'un CBPNPC rapportant une survie à 5 ans de 10 % à 34 % (12,15,20,21). Dans notre série, la survie à 5 ans était de 59 % avec une médiane à 77 mois. L'amélioration de la survie peut probablement s'expliquer par une meilleure sélection des patients mais également une modification de la classification TNM permettant, là encore, une sélection affinée.

Plusieurs facteurs pronostiques de la survie ont été rapportés par la littérature. Ainsi, pour Mercier et al. (13), les patients avec une métastase métachrone avaient une meilleure survie que les patients avec une présentation synchrones, avec une survie à 2 ans de respectivement 38 % versus 0 % ( $p=0,005$ ). Dans notre série, le type de présentation n'apparaissait pas comme pronostique et, a contrario, la présentation synchrone avait une survie supérieure à la présentation métachrone mais de manière non significative ( $p=0,387$ ).

Les traitements péri-opératoires ont également largement progressé, participant à cette amélioration. Cependant, dans notre série, l'administration d'un traitement péri opératoire ne semble pas influencer la survie.

Comme cela est rapporté dans la littérature, l'histologie tumorale dominante était de type adénocarcinome (71 %). Dans notre série, la survie à 5 ans des patients en cas d'adénocarcinome était de 58% alors qu'elle n'était que de 39% en cas de carcinome épidermoïde. Malgré une tendance assez marquée, l'impact sur la survie n'était pas significatif ( $p=0,08$ ). Comme pour les métastases cérébrales uniques, le type adénocarcinome semble être un facteur de meilleur pronostic. Récemment, une nouvelle classification histologique des adénocarcinomes a été décrite. Les grades qu'elle définit sont corrélés à la survie globale (22). Malheureusement, la période d'étude débutant plusieurs années avant la description de cette classification, les comptes rendus anatomopathologiques ne pouvaient pas mentionner le sous type d'adénocarcinome. Ainsi, une étude précise de l'influence de l'histologie n'était pas réalisable. De plus, la prise en charge actuelle des CBPNPC de type adénocarcinome est de plus en plus guidée par la biologie moléculaire et la recherche de mutations oncogénétiques telles que l'EGFR et l'ALK. Là aussi, les données concernant les mutations n'étant disponibles que pour très peu de patients, l'étude de l'influence des mutations n'était pas réalisable. Depuis plus de 10 ans les thérapies ciblées ont une place en deuxième puis plus récemment en première ligne pour le traitement palliatif chez des patients

avec CBPNPC non épidermoïde en fonction de la mutation de EGFR (23). Avec le développement des stratégies thérapeutiques à la carte en fonction des mutations intrinsèques de chaque CBPNPC et des thérapeutiques ciblées de plus en plus performantes, il est à envisager qu'à l'avenir une classification TNM « moléculaire » d'intérêt pronostique serait un complément clef des classifications histologiques. Les présentations oligométastatiques n'échapperont pas à cette classification et la sélection des patients sera à l'avenir guidée par la biologie moléculaire.

L'envahissement ganglionnaire est un élément pronostique péjoratif important du CBPNPC. Avec 19 patients (32,2%), notre série comporte un taux élevé de tumeurs classées N2. En effet, seule une série rapportait un pourcentage plus important avec 44 % de lésions classées N2 (18). A ce jour, seule la série de Raz et al. (12) avait montré que l'envahissement ganglionnaire médiastinale influait sur la survie dans le cadre des lésions oligométastatiques avec atteinte surrénalienne. La survie à 5 ans des patients avec envahissement ganglionnaire classé N2 était de 0% alors que la survie était de 52% pour les N0 et N1 ( $p=0,008$ ). Cependant, dans cette étude seul 7 patients avaient un statut N2, limitant ainsi l'interprétation avec un effectif réduit. Dans notre population, la survie à 5 ans des patients classés N2 est de 27% versus 68% pour ceux N0 et N1. Après analyse multivariée, l'envahissement ganglionnaire médiastinale est apparu comme un facteur indépendant de mortalité ( $p=0,035$ ). Nos résultats sur l'évaluation de l'envahissement ganglionnaire sont superposables à ceux de Raz et al. quant à l'influence péjorative de l'atteinte N2. Cependant, la survie y est nettement supérieure. L'amélioration de l'évaluation médiastinale et de la prise en charge participent vraisemblablement à cette meilleure survie. Deux études publiées en 2007 et 2009 (24,25) suggéraient l'équivalence de la radio-chimiothérapie par rapport à la chirurgie avec une survie à 5 ans entre 17 et 27% pour les stades IIIA-N2. En 2013, l'American College of Chest

Physicians (26) recommandait en grade 1A la prise en charge des patients avec envahissement ganglionnaire N2 par chimiothérapie d'induction puis chirurgie ou par radio-chimiothérapie. Cependant, avec une survie médiane estimée à 50 mois dans notre cohorte, un statut ganglionnaire N2 ne semble pas une contre-indication absolue à une chirurgie bifocale.

L'étude anatomique réalisée en 1958 par Meyer (11) avait permis de décrire un drainage lymphatique direct entre les lobes pulmonaires inférieurs et l'abdomen (surtout le rétropéritoine). Il avait donc été supposé que la métastase surrénalienne d'origine lobe inférieur, correspondrait plus à une extension locorégionale qu'une extension hématogène. De facto, elle serait de meilleur pronostic que si le primitif pulmonaire était localisé aux lobes supérieurs. Pour ce qui est de la localisation du CBPNPC, nous n'avons pas mis en évidence de différence sur la survie ( $p=0,64$ ). A partir des mêmes constatations anatomiques la localisation de la métastase surrénalienne de manière homolatérale devrait être corrélée à un meilleur pronostic. Notre série ne met pas en évidence d'effet de la latéralité de la métastase. La localisation anatomique du primitif et de sa métastase surrénalienne ne doit pas être retenue comme facteur de sélection des patients dans la décision thérapeutique.

Notre étude s'est intéressée également aux types de gestes réalisés pour le primitif pulmonaire. Avec 25 % de lobectomies élargies et 8 % de pneumonectomies, cette série rapporte une prise en charge maximaliste malgré une maladie métastatique. Le type de geste chirurgical n'est pas apparu comme un facteur pronostic de survie. Il existe vraisemblablement un biais de sélection puisque seuls les patients ayant été opérés de manière bifocale ont été inclus, il est probable que certains patients n'ont pas eu de chirurgie surrénalienne de part la morbi-mortalité du geste réalisé pour le primitif pulmonaire. Une chirurgie agressive semble être justifiée chez des patients très sélectionnés malgré une présentation métastatique de CBPNPC. La morbi-mortalité liée à des gestes majeures est

acceptable eu égard des résultats sur la survie à long terme.

Notre étude est la première à s'intéresser aux traitements entourant la résection surrenalienne. Bien que nous n'ayons pas mis en évidence d'impact de la radiothérapie sur le lit de la surrenalectomie, ni d'intérêt à une chimiothérapie péri opératoire, ce type de traitement a probablement sa place dans le cadre de la prise en charge d'une maladie métastatique. En effet, cette situation est à superposer à la prise en charge des métastases cérébrales où les traitements adjuvants ont une place prépondérantes (6,27). Le traitement entourant la résection de la métastase n'est pas consensuel et relève d'une discussion multidisciplinaire. Notre étude montre que la majorité des patients présentaient une récurrence (70 % à 5 ans), et que celle-ci est locorégionale. La définition de la place des traitements entourant la prise en charge des métastases surrenaliennes de CBPNPC sera difficile à établir du fait de sa rareté.

Pour l'évaluation des récurrences nous avons évalué les mêmes facteurs que pour la survie. L'envahissement ganglionnaire N2 même si celui-ci n'apparaît pas significatif dans notre analyse univariée, il semble être en faveur d'une tendance à risque de récurrences ( $p=0,053$ ), ce qui corrobore l'influence retrouvée sur la mortalité de l'atteinte ganglionnaire N2. Dans l'évaluation de la récurrence réalisée par Porte et al. en 2001 (18), l'incidence était de 56 % à 6 mois avec le cerveau comme site préférentielle de récurrence. Dans cette série, 9 patients soit 26,5% présentent une récurrence cérébrale. Notre série rapporte un taux de récurrence de 33 % à 6 mois. Le taux de 56% de récurrence n'est atteint dans notre population qu'à 2 ans. De plus, le site préférentiel de récurrence était la surrenale (25%) devant les récurrences cérébrales (18%). L'évaluation cérébrale semble primordiale afin de ne pas méconnaître d'atteintes cérébrales occultes. L'IRM cérébrale permet d'identifier plus de lésions et de plus petites tailles que le scanner (28,29) . Cependant, la traduction clinique et l'impact sur la survie à long terme sont

toujours débattus (30). Aussi, dans le cas particulier de la présentation oligométastatique, la réalisation d'une IRM cérébrale systématique peut être recommandée.

La présentation oligométastatique synchrone fait classer les lésions M1b, et donc devrait orienter le patient vers un traitement systémique. Cependant, comme l'ont montré Collaud et al.(31), les patients pouvant être opérés de façon bifocale pour des lésions oligométastatiques voient leur survie augmentée par rapport aux autres patients. Raz et al. (12) ont, quant à eux, comparé une population chirurgicale de 20 patients (12 présentations synchrones et 8 métachrones) à une population médicale de 17 patients. Les auteurs n'avaient pas pu conclure à une supériorité d'un traitement par rapport à un autre. Par appariement, nous avons pu comparer 26 patients oligométastatiques synchrones opérés de manière bifocale à 34 patients non opérés de la lésion primitive. Il existait un net bénéfice de survie en faveur pour le groupe chirurgie avec une survie médiane de 26,8 mois contre 8 mois dans le groupe médical. La présence d'une métastase surrenalienne synchrone n'apparaît donc pas comme une contre-indication chez le patient opérable de manière bifocale.

Ce travail présente les limites classiques des études rétrospectives : perte de données, suivi difficile à long terme. De plus, la petite taille relative de notre effectif est à l'origine d'un manque de puissance statistique nous empêchant d'identifier clairement des facteurs pronostiques. Une étude prospective et multicentrique serait donc nécessaire pour définir ces paramètres. Cependant, la rareté de la présentation oligométastatique rend une telle étude difficilement réalisable. De plus, une comparaison prospective entre une prise en charge médicale et chirurgicale serait également nécessaire afin de définitivement établir l'intérêt des résections bifocales. Une telle comparaison poserait des questions éthiques aux vues de nos résultats.

## **CONCLUSION**

La résection bifocale des CBPNPC avec localisation oligométastatique à la surrenale offre des possibilités de survie à long terme acceptable. L'absence d'envahissement ganglionnaire médiastinal est un facteur de bon pronostic tout comme semble l'être le type histologique adénocarcinome. La sélection attentive des patients, avec notamment une évaluation cérébrale optimale, est déterminante dans le choix du type de traitement à proposer. Chez les patients opérables, la chirurgie bifocale offre de bons résultats par rapport à un traitement médical et doit faire partie intégrante des propositions thérapeutiques.

## BIBLIOGRAPHIE

1. NACRe. Situation cancer France 2011 INCa [Internet]. 2015 [cité 19 oct 2015]. Disponible sur: <http://www6.inra.fr/nacre/Actualites/Situation-cancer-France-2011-INCa>
2. Les cancers en France - Edition 2014 - V6-2.pdf.
3. Quint LE, Tummala S, Brisson LJ, Francis IR, Krupnick AS, Kazerooni EA, et al. Distribution of distant metastases from newly diagnosed non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg.* juill 1996;62(1):246-50.
4. Hellman S, Weichselbaum RR. Oligometastases. *J Clin Oncol.* janv 1995;13(1):8-10.
5. Pfannschmidt J, Dienemann H. Surgical treatment of oligometastatic non-small cell lung cancer. *Lung Cancer.* sept 2010;69(3):251-8.
6. Patchell RA, Tibbs PA, Walsh JW, Dempsey RJ, Maruyama Y, Kryscio RJ, et al. A randomized trial of surgery in the treatment of single metastases to the brain. *N Engl J Med.* 1990;322:494-500.
7. Modi A, Vohra HA, Weeden DF. Does surgery for primary non-small cell lung cancer and cerebral metastasis have any impact on survival? *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2009;8:467-73.
8. Sandler MA, Pearlberg JL, Madrazo BL, Gitschlag KF, Gross SC. Computed tomographic evaluation of the adrenal gland in the preoperative assessment of bronchogenic carcinoma. *Radiology.* 1982;145:733-6.
9. Ettinghausen SE, Burt ME. Prospective evaluation of unilateral adrenal masses in

- patients with operable non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 1991;9:1462-6.
10. Kim SH, Brennan MF, Russo P, Burt ME, Coit DG. The role of surgery in the treatment of clinically isolated adrenal metastasis. *Cancer*. 1998;82:389-94.
  11. Meyer KK. Direct lymphatic connections from the lower lobes of the lung to the abdomen. *J Thorac Surg*. 1958;35:726-33.
  12. 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;92:1788-93.
  13. Mercier O, Fadel E, de Perrot M, Mussot S, Stella F, Chapelier A, et al. Surgical treatment of solitary adrenal metastasis from non-small cell lung cancer. *J Thorac Card Surg*. 2005;130:136-40.
  14. Twomey P, Montgomery C, Clark O. Successful treatment of adrenal metastases from large-cell carcinoma of the lung. *JAMA*. 1982;248:581-3.
  15. Lucchi M, Dini P, Carlo Ambrogi M, Berti P, Materazzi G, Miccoli P, et al. Metachronous adrenal masses in resected non-small cell lung cancer patients: therapeutic implications of laparoscopic adrenalectomy. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2005;27:753-6.
  16. Organisation mondiale de la santé. *Classification statistique internationale des maladies et des problèmes de santé connexes*. Genève: Organisation mondiale de la santé; 2009.
  17. Goldstraw P, Crowley J, Chansky K, Giroux DJ, Groome PA, Rami-Porta R, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: proposals for the revision of the TNM stage

- groupings in the forthcoming (seventh) edition of the TNM Classification of malignant tumours. *J Thorac Oncol.* 2007;2:706-14.
18. Porte H, Siat J, Guibert B, Lepimpec-Barthes F, Jancovici R, Bernard A, et al. Resection of adrenal metastases from non-small cell lung cancer: a multicenter study. *Ann Thorac Surg.* 2001;71:981-5.
  19. Lang BH-H, Cowling BJ, Li JY-Y, Wong KP, Wan KY. High False Positivity in Positron Emission Tomography is a Potential Diagnostic Pitfall in Patients with Suspected Adrenal Metastasis. *World J Surg.* 2015;39:1902-8.
  20. Pfannschmidt J, Schlolaut B, Muley T, Hoffmann H, Dienemann H. Adrenalectomy for solitary adrenal metastases from non-small cell lung cancer. *Lung Cancer.* 2005;49:203-7.
  21. Tanvetyanon T, Robinson LA, Schell MJ, Strong VE, Kapoor R, Coit DG, et al. Outcomes of adrenalectomy for isolated synchronous versus metachronous adrenal metastases in non-small-cell lung cancer: a systematic review and pooled analysis. *J Clin Oncol.* 2008;26:1142-7.
  22. Russell PA, Wainer Z, Wright GM, Daniels M, Conron M, Williams RA. Does lung adenocarcinoma subtype predict patient survival?: A clinicopathologic study based on the new International Association for the Study of Lung Cancer/American Thoracic Society/European Respiratory Society international multidisciplinary lung adenocarcinoma classification. *J Thorac Oncol.* 2011;6:1496-504.
  23. D'Addario G, Felip E, Group O behalf of the EGW. Non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.*

2009;20:iv68-70.

24. Van Meerbeeck JP, Kramer GWPM, Van Schil PEY, Legrand C, Smit EF, Schramel F, et al. Randomized controlled trial of resection versus radiotherapy after induction chemotherapy in stage IIIA-N2 non-small-cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2007;99:442-50.
25. Albain KS, Swann RS, Rusch VW, Turrisi AT, Shepherd FA, Smith C, et al. Radiotherapy plus chemotherapy with or without surgical resection for stage III non-small-cell lung cancer: a phase III randomised controlled trial. *Lancet.* 2009;374:379-86.
26. Detterbeck FC, Mazzone PJ, Naidich DP, Bach PB. Screening for lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest.* 2013;143:e78S - 92S.
27. Girard N, Cottin V, Tronc F, Etienne-Mastroianni B, Thivolet-Bejui F, Honnorat J, et al. Chemotherapy is the cornerstone of the combined surgical treatment of lung cancer with synchronous brain metastases. *Lung Cancer.* 2006;53:51-8.
28. Davis PC, Hudgins PA, Peterman SB, Hoffman JC. Diagnosis of cerebral metastases: double-dose delayed CT vs contrast-enhanced MR imaging. *AJNR Am J Neuroradiol.* 1991;12:293-300.
29. Zakaria R, Das K, Bhojak M, Radon M, Walker C, Jenkinson MD. The role of magnetic resonance imaging in the management of brain metastases: diagnosis to prognosis. *Cancer Imaging.* 2014;14:8.

30. Yokoi K, Kamiya N, Matsuguma H, Machida S, Hirose T, Mori K, et al. Detection of brain metastasis in potentially operable non-small cell lung cancer: a comparison of CT and MRI. *Chest*. 1999;115:714-9.
31. Collaud S, Stahel R, Inci I, Hillinger S, Schneiter D, Kestenholz P, et al. Survival of patients treated surgically for synchronous single-organ metastatic NSCLC and advanced pathologic TN stage. *Lung Cancer*. 2012;78:234-8.

**AUTEUR : Nom : De Wolf**

**Prénom : Julien**

**Date de Soutenance : 6 Novembre 2015**

**Titre de la Thèse : Intérêt de la résection potentiellement curatrice des métastases surrenaliennes de cancers bronchiques opérés : Résultat d'une étude multicentrique.**

**Thèse - Médecine - Lille 2015**

**Cadre de classement : Chirurgie Thoracique**

**DES + spécialité : DES chirurgie générale, DESC chirurgie cardio-thoracique**

**Mots-clés : Cancer Broncho Pulmonaire non à petites cellules, Oligométastatique, Métastase surrenalienne, Chirurgie**

**Résumé :**

**Introduction :** Les CBPNPC oligométastatiques à la surrenale sont rares et l'intérêt de la prise en charge chirurgicale de ses patients en stade IV n'est pas clairement établi.

**Patients et Méthodes :** Il s'agit d'une étude multicentrique et rétrospective de janvier 2004 à décembre 2014. L'objectif principal était l'évaluation de la survie des patients ayant bénéficié d'une surrenalectomie après résection du cancer bronchique primitif. Les objectifs secondaires étaient la recherche de facteurs pronostiques de survie et de récurrence. Une population de patients avec métastase surrenalienne traitée médicalement était comparée à notre population d'étude.

**Résultats :** Au total, 59 patients ont pu être inclus. La majorité, 46 patients (78 %) était des hommes. L'âge médian était de 58 ans [39 – 75]. La présentation oligométastatique était synchrone dans 26 cas (44 %) et métachrones dans 33 cas (56 %). Le délai médian d'apparition de la métastase était de 18,3 mois [6 – 105]. La survie globale à 5 ans était de 59% et la survie médiane de 77mois [0,6 – 123]. Une récurrence était constatée chez 61% de la population. L'envahissement ganglionnaire médiastinale ( $p=0,035$ ) est un facteur pronostique péjoratif de survie. La comparaison à une population traitée médicalement a montré une supériorité de la chirurgie bifocale dans le cadre d'une présentation synchrone ( $p=0,001$ ).

**Conclusion :** Après un bilan d'extension exhaustif, les patients oligométastatiques à la surrenale ont une survie acceptable après chirurgie bifocale.

**Composition du Jury :**

**Président : Pr Henri Porte**

**Assesseurs : Pr Françoise Le Pimpec-Barthes**

**Pr Alain Chapelier**

**Pr Alexis Cortot**

**Dr Rias Akkad**

**Dr Jocelyn Bellier**