



UNIVERSITÉS
FRANCOPHONES

Cancer bronchique à petites cellules

Coordination : Jean-Marc TOURANI

Catherine BOAZIZ
Frédérique CAPRON
Bernard LEBEAU
Bernard MILLERON
Raphaël LÉVY



ESTEM

AUPELF-UREF

Cancer bronchique à petites cellules

ISBN 2-909455-11-4

© 1993 Editions ESTEM

53 rue de Ponthieu, 75008 Paris

Tél. : 33 (1) 42 56 47 10 - Fax : 33 (1) 42 56 81 33

Toute représentation ou reproduction, intégrale ou partielle, faite sans le consentement de l'auteur, ou de ses ayants-droit ou ayants-cause, est illicite (loi du 11 mars 1957, alinéa 1er de l'article 40). Cette représentation ou reproduction par quelque procédé que ce soit, constituerait une contrefaçon sanctionnée par les articles 425 et suivant du Code Pénal.

Cancer bronchique à petites cellules

Collection Sciences en Marche
Editions ESTEM / AUPELF-UREF

**Les collections « *Universités francophones* » de l'UREF :
un instrument nouveau pour consolider l'espace
scientifique francophone**

L'Université des Réseaux d'Expression Française (UREF), qui est appelée à devenir l'Université de la francophonie, a créé un ensemble de collections « *Universités francophones* » qui sont les instruments nécessaires d'une vie scientifique de qualité dans l'espace scientifique francophone.

La collection dans laquelle s'inscrit le présent ouvrage est constituée de monographies qui contribuent à établir régulièrement, en français, un bilan des travaux de recherche, notamment dans les domaines d'activité scientifique de l'UREF.

Nous espérons répondre ainsi à une demande souvent exprimée et servir les intérêts des chercheurs et de tous ceux qui attendent une relance de la production d'ouvrages scientifiques de langue française.

Cette nouvelle collection est complétée par une collection de manuels universitaires et par une collection (« *Actualité scientifique* ») d'actes de journées scientifiques et de colloques.

Professeur Michel Guillou
Directeur Général de l'AUFELF
Recteur de l'UREF

Ouvrages de médecine déjà parus dans la collection Universités Francophones :

- ☐ Biologie des Cancers (*Coordination : J.M. Andrieu*)
- ☐ Cancer bronchique à petites cellules (*Coordination : J.M. Tourani*) / Sciences en marche
- ☐ Copro-parasitologie pratique (*J.J. Rousset*)
- ☐ Gastro-entérologie (*Coordination : M. Mignon*)
- ☐ Hépatites virales (*C. Bréchet, S. Pol*) / Sciences en marche
- ☐ Hépatologie (*Coordination : M. Bourel*)
- ☐ L'essentiel médical de poche (*F. Aubert, P. Guittard*)
- ☐ Maladie de Hodgkin (*J.M. Andrieu, P. Colonna*) / Sciences en marche
- ☐ Maladies tropicales transmissibles (*Coordination : M. Gentilini, P. Viens*)
- ☐ Manuel des techniques virologiques (*P. Payment, M. Trudel*)
- ☐ Néphrologie (*Coordination : G. Richet*)
- ☐ Paludisme (*Coordination : M. Danis, J. Mouchet*)
- ☐ Pédiatrie (*Coordination : Y. Aujard, A. Bourrillon, J. Gaudelus*)
- ☐ Pneumologie (*B. Lebeau*)
- ☐ Sida, infection à V.I.H., aspects en zone tropicale (*Coordination : M. Rosenheim, A. Itoua-Ngaporo*)
- ☐ Sociétés développement et santé (*Coordination : D. Fassin, Y. Jaffré*)
- ☐ Traumatismes du crâne et du rachis (*Société de neurochirurgie de langue française*)

Cancer bronchique à petites cellules

Catherine Boaziz
Service de Cancérologie
Hôpital Avicenne, Bobigny.

Frédérique Capron
Laboratoire d'Anatomo-pathologie
Hôtel-Dieu, Paris.

Bernard Lebeau
Service de Pneumologie
Hôpital Saint Antoine, Paris.

Raphael Lévy
Unité d'Oncologie Médicale
Hôpital Laennec, Paris.

Bernard Milleron
Service de Pneumologie
Hôpital Tenon, Paris.

Jean-Marc Tourani
Unité d'Oncologie Médicale
Hôpital Laennec, Paris.

Table des matières

Épidémiologie	1
Anatomie pathologique	5
Biologie	17
Présentation clinique	65
Les marqueurs tumoraux sériques	75
Stratégies thérapeutiques	91
Apport des traitements médicaux associés aux traitements conventionnels	171

Épidémiologie du cancer bronchique à petites cellules

Bernard LEBEAU

Parmi les différents cancers bronchiques primitifs, les cancers bronchiques à petites cellules (CBPC) représentent un pourcentage important, situé entre 15 et 25 % selon les séries, avec une relative constance au cours de ces dernières décennies (1). Ce pourcentage stable témoigne donc d'une importante croissance en valeur absolue vue l'incidence des cancers bronchiques qui augmente d'année en année de façon parallèle mais décalée dans le temps à la consommation tabagique. Le nombre de nouveaux cas annuels de CBPC en France est donc estimé à près de 5 000. La mortalité annuelle est assimilable à cette incidence puisque le CBPC est quasi-constamment létal.

L'âge moyen de survenue est de 60 ± 10 ans (2) bien qu'il puisse souvent paraître moindre dans des séries dont le recrutement est biaisé par la non-inclusion de patients de plus de 70 ans. Le sex-ratio est très variable d'un pays à l'autre : il est actuellement de l'ordre de 9/1 en France mais il tend à s'équilibrer à 1/1 aux États-Unis pour les tranches d'âge les plus jeunes (35-44 ans) parmi lesquelles l'augmentation du tabagisme féminin fait sentir ses maléfices depuis près de 20 ans (3). L'augmentation du tabagisme chez les jeunes peut aussi faire craindre un rajeunissement de la population atteinte ; notre triste record se situe actuellement à 28 ans chez un patient ayant commencé son intoxication tabagique à l'âge de 12 ans.

Le *tabac* est effectivement le principal facteur étiologique reconnu du CBPC. Dans le premier essai du Groupe Petites Cellules, seuls 7 des 304 patients reconnus comme atteints de CBPC sont non-fumeurs et 93 % ont dépassé une dose cumulée de 20 paquets-années ; leur tabagisme est massif avec une moyenne à 44 ± 23 paquets-années (2). Le risque relatif d'apparition d'un CBPC chez les ex-fumeurs décroît plus rapidement que celui d'épidermoïde ou d'adénocarcinome par rapport à une

population de fumeurs (4) mais il reste croissant en valeur absolue et d'autant plus important que l'intoxication a été plus prolongée.

L'extériorisation d'autres facteurs étiologiques est très difficile car la quasi-totalité des recherches épidémiologiques étudie le cancer bronchique comme s'il s'agissait d'une maladie unique. Il est exceptionnel que le CBPC soit individualisé dans ces études où la méthodologie elle-même ne comporte souvent pas de relevé du type histologique, ce qui ne devrait plus être le cas à l'avenir. Ce relevé a bien été effectué sur 4431 cas de cancers broncho-pulmonaires avec 11 326 sujets contrôles pour rechercher des professions exposées à ce risque mais bien que positive dans plusieurs situations cette étude n'a pas extériorisé de relation CBPC-activité professionnelle (5). Parmi les substances cancérigènes, l'amiante est la plus citée parmi les responsables de pathologies néoplasiques d'origine professionnelle ; ces fibres seraient plus responsables de cancers épidermoïdiques et d'adénocarcinomes puisque la recherche de corps asbestosiques, positive sur 39 des 104 cancers bronchiques analysés sur autopsies, n'est retrouvée que sur un CBPC (6). L'étude des concentrations en métaux de 224 tissus pulmonaires extraits de cancers broncho-pulmonaires objective des augmentations en chrome quelle que soit l'histologie alors que les taux en calcium, magnésium et zinc sont diminués de façon significative dans les CBPC (7) sans que l'on connaisse le rôle éventuel de ces déficits dans la carcinogenèse. C'est le chrome hexavalent qui est cancérigène (8). Cicatrices et fibroses exposent plus à la survenue de cancers non à petites cellules ; le rôle de la silice cristalline reste sujet de controverses (9). La fréquence des CBPC n'est pas plus élevée parmi les travailleurs des bassins houillers wallons que dans la population générale (10). C'est le radon qui est le principal émetteur de radiations ionisantes causales de cancers chez les mineurs de fer ou surtout d'uranium et de spathfluor avec des temps de latence estimés de 15 à 34 ans (8). La présence de radon est retrouvée aussi à de plus faibles taux dans certains lieux d'habitation et ce produit y exposerait alors à un risque domestique d'importance discutée : augmentation du risque de 25 % dans certaines régions de Floride (11), pas de différence significative dans la fréquence du cancer bronchique malgré des concentrations en radon très variables lors de mesures à domicile en Angleterre et Pays de Galles (12).

Ces divergences soulignent la nécessité de poursuivre les travaux de recherche épidémiologique dans les cancers bronchiques en précisant toujours l'histologie des cas recensés, en relativisant les résultats aux cofacteurs possibles notamment le tabagisme qui reste le responsable n° 1 du principal drame sanitaire de la fin du vingtième siècle.

Références

1. IANUZZI MC, SCOGGIN CH. Small cell lung cancer. *Am Rev Respir Dis* 1986;134:593-608.
2. LEBEAU B, CHASTANG C, CAPRON F et le Groupe Petites Cellules. Données cliniques et paracliniques initiales des 304 cancers broncho-pulmonaires à petites cellules de l'essai 01 PC 83. *Rev Mal Resp* 1987;4:245-50.
3. MEIGS JW. Epidemic lung cancer in women. *JAMA* 1977;238:1055.
4. SOBUE T, SUZUKI T, FUJIMOTO I, MATSUDA M, DOI O, MORI T et al. Lung cancer risk among ex-smokers. *Jpn J Cancer Res* 1991;82:273-9.
5. HOAI ZAHN S, BROWNSON RC, CHANG JC, DAVIS JR. Study of lung cancer histologic types, occupation and smoking in Missouri. *Am J Int Med* 1989;15:565-78.
6. KISHIMOTO T. Cancer due to asbestos exposure. *Chest* 1992;101:58-63.
7. ADACHI S, TAKEMOTO A, OHSHIMA S, SHIMIZU Y, TAKAHAMA M. Metal concentrations in lung tissue of subjects suffering from lung cancer. *Int Arch Occup Environ Health* 1991;63:193-7.
8. BIGNON J, BROCHARD P, VOISIN C. Maladies respiratoires professionnelles : diagnostic et réparation. *Rev Mal Resp* 1990;7(S2):112-7.
9. PAIRON JC, BROCHARD P, JAURAND MC, BIGNON J. Silica and lung cancer : a controversial issue. *Eur Respir J* 1991;4:730-44.
10. VAN DE MEYER R, ARNOLD L, BOUEWIJNS F, PETIT P, YERNAULT JC. Le cancer bronchique chez les anthracosilicotiques et silicotiques. *Rev Mal Resp* 1984;1(S):351.
11. STOCKWELL HG, NOSS CI, ROSS EA, PETERS JT, CANDELORA EC. Lung cancer and indoor radon in Florida. *Radiat Prot Dosim* 1988;24:475-7.
12. HAYNES RM. The distribution of domestic radon concentrations and lung cancer mortality in England and Wales. *Radiat Prot Dosim* 1988;25:93-6.

Anatomie pathologique des cancers bronchiques à petites cellules

Frédérique CAPRON

Le travail de l'anatomo-pathologiste en cancérologie pulmonaire a pour objectif le diagnostic positif des tumeurs, leur typage histologique précis, et l'évaluation de leur extension par la réalisation du TNM (tumor, node, metastasis). Parmi les carcinomes broncho-pulmonaires les cancers bronchiques (CBPC) à petites cellules ont une individualité microscopique, macroscopique et pronostique. La chimiosensibilité importante de ces cancers fréquents (environ 20 % des carcinomes broncho-pulmonaires) impose une attitude thérapeutique particulière qui doit s'appuyer sur un diagnostic histopathologique fiable. Ces tumeurs peu chirurgicales sont essentiellement abordées par des biopsies endoscopiques ou transthoraciques. Le diagnostic positif n'est pas toujours confortable en raison du faible développement endoluminal de ces tumeurs, de leur propension à la fibrose, et de leur grande fragilité. Leur chimiosensibilité et le dogme de la « non-chirurgie » a entretenu le pathologiste dans une ambiance contraignante et angoissante. Actuellement la contrainte semble moindre en raison de thérapies moins exclusives dans certaines équipes.

Depuis la publication de la seconde édition de la classification histopathologique de l'OMS des cancers broncho-pulmonaires (23) de nouveaux concepts reposant sur la différenciation neuro-endocrine de ces tumeurs ont été introduits. De nouvelles classifications histopathologiques (19, 20) ont été proposées, et peuvent être adjointes à celle de l'OMS. Les sous-types proposés par la classification internationale n'ont pas fait la preuve de leur utilité dans l'évaluation pronostique de ces tumeurs (1, 4). La valeur pronostique des critères de différenciation neuro-endocrine est actuellement en cours d'évaluation.

Macroscopie

La forme macroscopique la plus usuelle est celle dite médiastino-pulmonaire. La confluence des lésions broncho-pulmonaires proximales et des atteintes ganglionnaires péri et inter bronchique forment une masse ganglio-pulmonaire en continuité avec les extensions ganglionnaires médiastinales. En aval les embolisations lymphatiques ponctuent les cloisons inter lobulaires pulmonaires et la plèvre. L'expression endobronchique est mineure, il n'y a pas habituellement de volumineuses végétations endoluminales mais plutôt une réduction de calibre bronchique par une compression extrinsèque ou une coulée tumorale péri bronchique. Parfois la résurgence ponctuelle de la tumeur dans la muqueuse réalise de petites granulations ou végétations. Cette macroscopie explique la difficulté d'obtenir un bon document biopsique. L'extension des lésions dans la paroi thoracique est possible. Des tumeurs neuro-endocrines de la paroi thoracique et s'étendant secondairement au poumon peuvent simuler un CBPC. Cela d'autant plus que les aspects histopathologiques sont voisins ainsi que la présence d'une différenciation neuro-endocrine. Il s'agit des neuro-épithéliome malins périphériques autrefois dénommés tumeurs d'Askin (8).

Les métastases extra thoraciques sont ubiquistes et prédominent dans les ganglions lymphatiques, les viscères, les os et le système nerveux central.

Parfois la diffusion des lésions est moindre correspondant à l'expression macroscopique des autres tumeurs bronchiques notamment épidermoïde. Quelques rares cas sont localisé bronchiques proximaux ou plus distaux sans atteinte ganglionnaire (N0). Les formes dites périphériques, parenchymateuses, sous forme de nodule solitaire sont très rares (14, 18). Les cas rapportés dans la littérature correspondent vraisemblablement pour certains à des carcinomes neuro-endocrines bien différenciés (carcinoïdes atypiques).

Matériel diagnostique

Au cours de l'endoscopie bronchique sont prélevés des biopsies (multiples, trois ou quatre), une aspiration, et des brossages sur les muqueuses infiltrées (la brosse récupère les éléments qui isolés ou en

Figure 1.
CPC (OMS, aspect en grains d'avoine),
carcinome neuro-endocrine de type petites cellules
(Warren et Gould), HES, GX10.

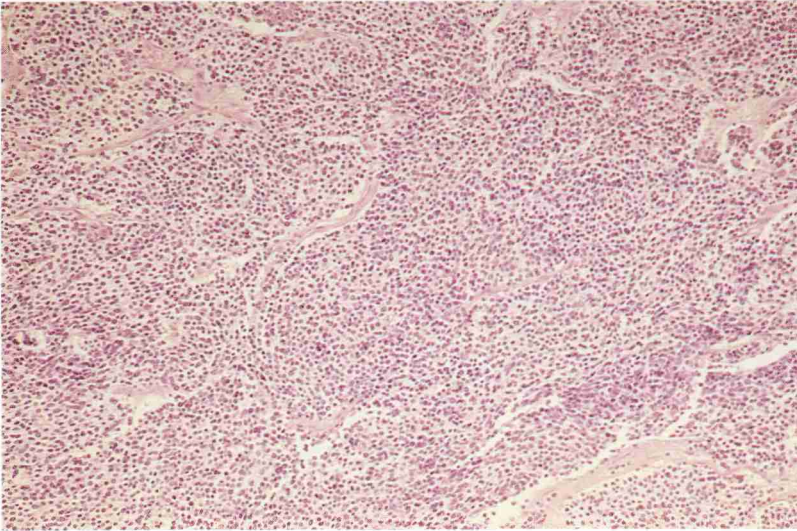


Figure 2.
Fort grandissement sur l'aspect des noyaux des CPC
ou des tumeurs neuro-endocrines, HES, GX10.

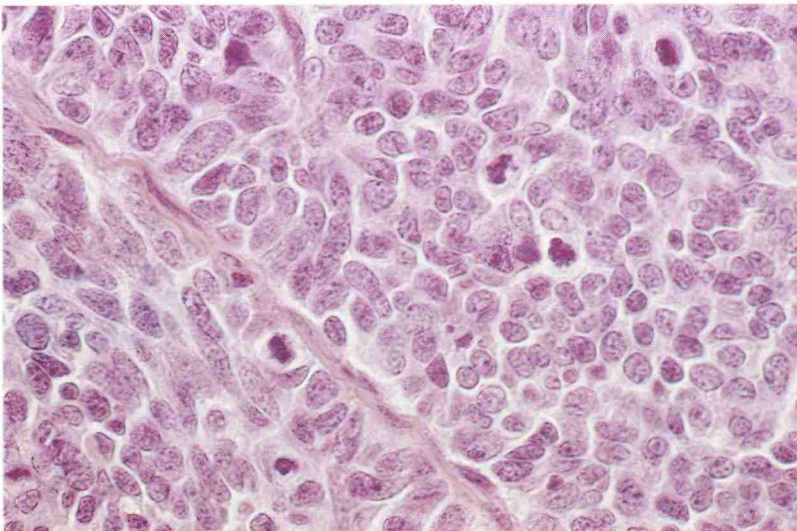


Figure 3.
CPC, nécrose importante, dépôt de
résidus d'acides nucléiques sur les basales vasculaires,
HES, GX10.

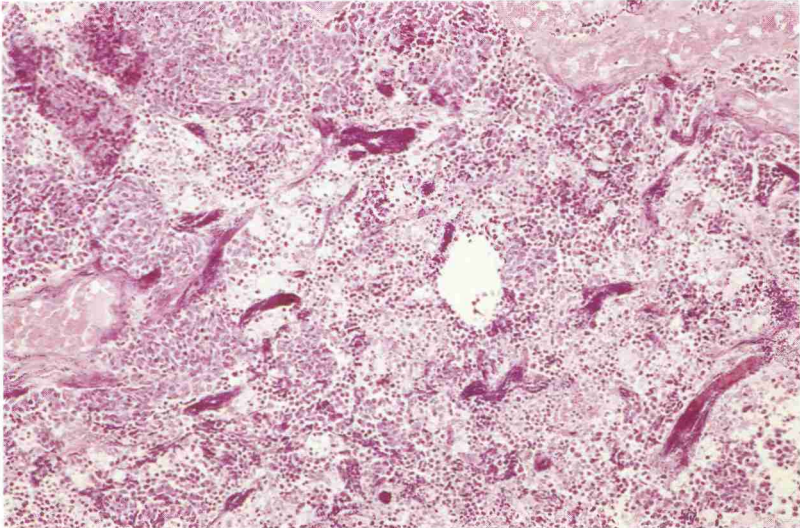


Figure 4.
CPC combiné, foyer de type épidermoïde au centre,
HES, GX10.

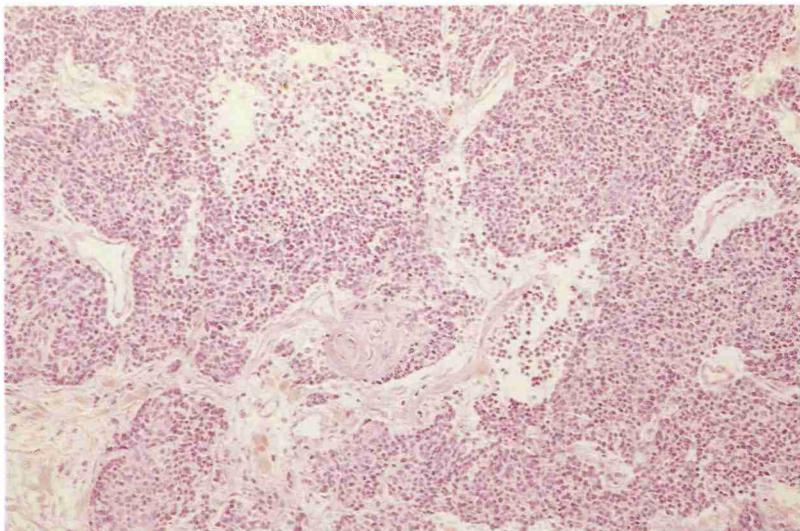


Figure 5.
Carcinome à petites cellules avec grandes cellules,
HES, GX25.

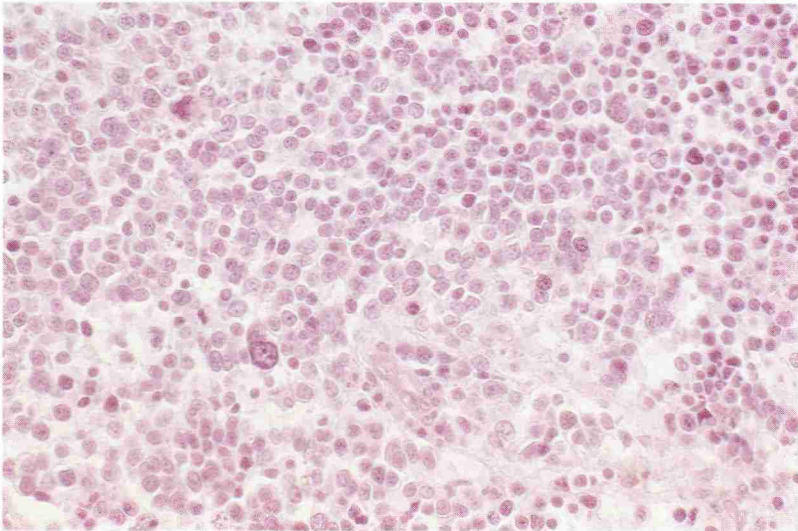
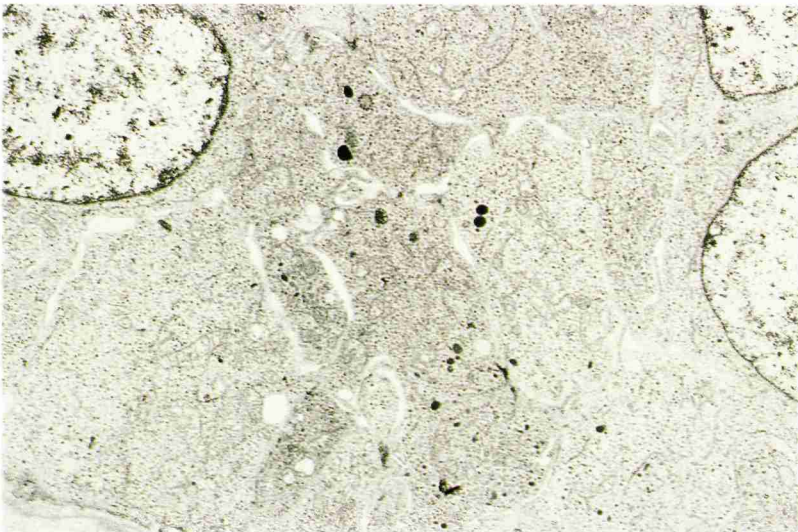


Figure 6.
Microscopie électronique, grains de type neuro-sécrétoire,
GX5000.



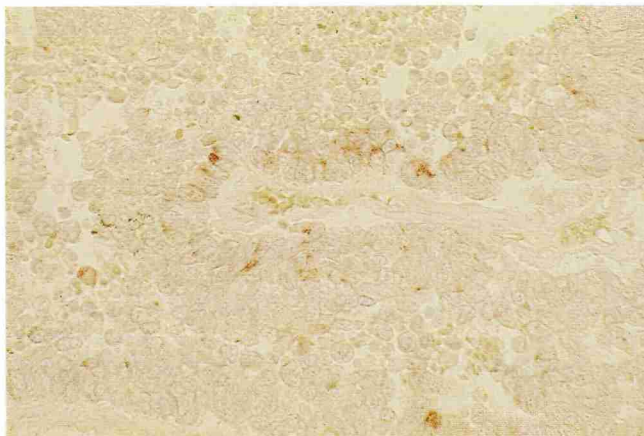


Figure 7.
Immunomarquage par
l'anticorps
antichromogranine,
les grains positifs sont
brun-rouge, GX25.



Figure 8.
Carcinoïde atypique
(OMS),
carcinome
neuro-endocrine
(Warren et Gould),
HES, GX10.

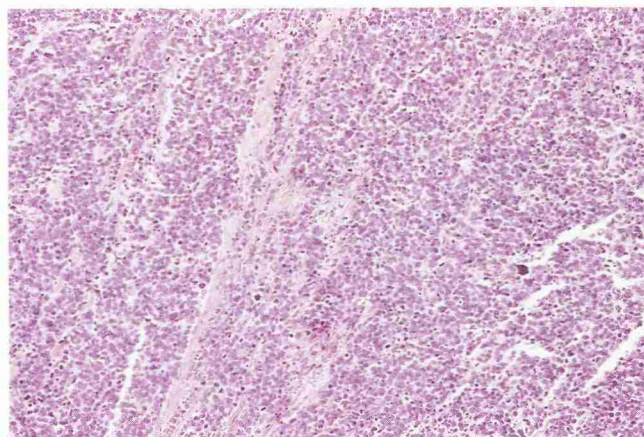


Figure 9.
Carcinome
neuro-endocrine
peu différencié
(Warren et Gould),
CPC intermédiaire (OMS),
HES, GX10.

petits nids viennent coloniser la muqueuse en surface). L'aspiration rapporte souvent, pour ce type de tumeur un matériel fragmenté et altéré. Le but à atteindre est une bonne biopsie, il n'est pas rare de devoir renouveler l'examen pour obtenir un document satisfaisant. L'infiltration du chorion muqueux par des éléments petits, basophiles, écrasés n'est pas diagnostique. L'auteur est attaché au diagnostic sur matériel histologique, notamment pour un premier diagnostic important pour la décision thérapeutique. L'échec des investigations endoscopiques impose de recourir vite à d'autres prélèvements, ganglionnaire périphérique, médiastinaux, biopsique hépatique ou ostéomédullaire. Le matériel obtenu par ponction-biopsie transthoracique est parfois valable pour le diagnostic.

Classification histologique

La classification OMS (23, Tableau I) des cancers broncho-pulmonaires est simple, elle repose strictement sur des critères de microscopie optique standard. Cependant son utilisation pratique est parfois difficile en raison des caractéristiques propres des cancers broncho-pulmonaires et des conditions d'analyse (biopsies). Les carcinomes broncho-pulmonaires ont une origine commune endodermique ; l'acquisition ou la perte de critères de différenciation n'est pas homogène dans une même tumeur. Sur le plan microscopique des foyers de différenciation différente peuvent être présents. L'inventaire des différentes populations cellulaires s'accroît avec les moyens d'étude complémentaire (microscopie électronique, immuno-histochimie).

Ces tumeurs doivent être dénommées carcinomes bronchiques à petites cellules (CBPC), et pas « microcellulaire » ou « anaplasique ». Trois sous types sont proposés par l'OMS (7, 23) : carcinome à petites cellules en grains d'avoine (oat cell carcinoma), CBPC intermédiaire, et CBPC combiné.

La forme en grains d'avoine (Fig. 1) est représentée par une prolifération des cellules de petite taille (1 ou 2 lymphocytes), sans disposition architecturale particulière. Le stroma est très pauvre. Les cytoplasmes étroits ont des limites cellulaires invisibles. Les noyaux (Fig. 2), arrondis ou ovalaires, ont une chromatine fine et dispersée, sans mottes, les nucléoles ne sont pas visibles, ou alors petits et mal détachés de la chromatine. Ils se moulent les uns sur les autres. Les

Tableau I
Rappel de la classification
des tumeurs broncho-pulmonaires ; OMS, 1981.

- | |
|---|
| I. Tumeurs épithéliales :
A. Bénignes
B. Dysplasies, carcinomes in situ
C. Malignes (carcinomes) :
Carcinomes épidermoïdes
Carcinomes à petites cellules
Adénocarcinomes
Carcinomes à grandes cellules
Carcinomes combinés
Tumeur carcinoïde
Carcinomes des glandes bronchiques
II. Tumeurs des tissus mous (conjonctives)
III. Tumeurs mésothéliales
IV. Tumeurs diverses
(lymphomes, blastome, carcino-sarcome, autres)
V. Tumeurs secondaires
VI. Tumeurs non classées
VII. Lésions pseudotumorales |
|---|

mitoses sont très nombreuses. La nécrose cellulaire est volontiers massive, parsemée de résidus nucléaires, le dépôt de matériel nucléaire (Fig. 3) sur les basales vasculaires ou le collagène réalise des stries basophiles (stries d'Azzopardi).

Le sous type intermédiaire est représenté par une prolifération dont les cellules sont de plus grande taille (2 à 4 lymphocytes), les cytoplasmes mieux visibles. Les noyaux qui ont les mêmes caractéristiques que précédemment, sont allongés dans les territoires d'aspect fusiforme. La présence de formations en rosette, une certaine architecture organoïde est admise. L'OMS inclut dans ce groupe les quelques cas où sont notées quelques cellules de grande taille, à noyau plus grand, cytoplasme plus vaste et nucléole proéminent cerné par un halo clair du reste de la chromatine (comme dans un carcinome à grandes cellules). Le troisième sous type de l'OMS est le CBPC combiné,

où dans les plages de CBPC s'isolent de petits territoires de type épidermoïde ou glandulaire (Fig. 4).

De multiples études ont cherché à évaluer la fréquence, la valeur pronostique ou la réponse thérapeutique en fonction des différents sous types (1, 4). Les résultats n'ont pas été unanimes et la plupart des auteurs ont considéré le sous typage en intermédiaire ou oat cell, peu reproductible d'un lecteur à l'autre et sans valeur pronostique. Cependant quelques pathologistes individualisent les formes avec cellules de grande taille associées (small cell and large cell) et réduisent la classification OMS des CBPC à : CBPC classique, CBPC avec cellules de grande taille (Fig. 5), et CBPC combiné (12, 24). La forme variante biologique (culture in vitro) semble correspondre au sous type CBPC avec grandes cellules.

La publication par l'OMS d'une classification en différents sous types de CBPC si elle n'a pas apporté au clinicien un outil thérapeutique ou pronostique, a eu pour effet une analyse plus fine de ces tumeurs, et une meilleure reconnaissance de certains CBPC, autrefois parfois mal classés en carcinome indifférencié, épidermoïde peu différencié ou carcinome à grandes cellules.

Morphologie ultrastructurale des CBPC

Ces carcinomes ont un marqueur ultrastructural de différenciation : la présence de grains de type neurosécrétoire (Fig. 6) (grains denses de petite taille, limités par une membrane unique), en nombre varié d'une cellule à l'autre et selon les territoires. Dans le cytoplasme ils sont volontiers retrouvés dans une expansion cytoplasmique ou près de la membrane cellulaire. Les systèmes de jonction cellulaire sont simples, il n'y a pas de desmosomes bien formés. Une polarité cellulaire est parfois reconnue par la présence d'une membrane basale ou quelques microvillosités au pôle apical des cellules. Les différents sous types n'ont pas de particularité ultrastructurale ; on peut trouver quelques foyers de différenciation épidermoïde ou glandulaire comme dans toute analyse ultrastructurale fouillée d'une tumeur broncho-pulmonaire.

Caractéristiques immunohistochimiques des CBPC

L'étude immunohistochimique des CBPC (9) a permis de retrouver les mêmes marqueurs de différenciation neuro-endocrine déjà repérés en microscopie électronique. Il s'agit d'une tumeur épithéliale positive pour l'antigène de membrane épithéliale et les antigènes des filaments intermédiaires de cytokératine. Les CBPC présentent une positivité pour les marqueurs neuro-endocrines soit pour sécrétion hormonale, soit pour neuro-peptides (Fig. 7), ou pour filaments intermédiaires (5) des cellules nerveuses (neurone spécifique éolase, bombésine, chromogranine A, neuro-filaments). Les CBPC peuvent comporter un quota de cellules positives pour l'antigène carcino-embryonnaire, la recherche de Pr S100 est en règle négative. Comme en microscopie électronique la découverte de ces marqueurs est aléatoire d'une tumeur à l'autre ou d'un territoire à l'autre dans la même tumeur. Des tumeurs ayant un morphotype CBPC caractéristique peuvent ne pas présenter de marqueur neuro endocrine et ou épithéliaux (10).

Des anticorps monoclonaux (15, 17) ayant une spécificité pour des sous types différents de carcinomes broncho-pulmonaires sont préparés par différentes équipes. Ils ont été regroupés en clusters, et ont des appellations variées. Certains sont commercialisés sous le nom de MOC, (Euro-Diagnostics BV) et reconnaissent les carcinomes, de type CBPC et non CBPC, éventuellement la chimiosensibilité. Ces anticorps doivent être utilisés sur coupes congelées ce qui limite beaucoup leur utilisation en pratique.

Des études récentes ont évalué l'expression des antigènes de groupe sanguin sur les cellules normales des voies respiratoires et les tumeurs broncho-pulmonaires (2). Pour les CBPC comme pour les autres carcinomes, il existe une délétion des antigènes AB et l'expression de LEY.

Nouveaux concepts

On ne peut pas envisager à l'heure actuelle la description histopathologique des carcinomes à petites cellules sans introduire les évaluations récentes incluant ces tumeurs dans le groupe large des tumeurs neuro-endocrines pulmonaires. Comme cela a été dit, la

présence d'une différenciation neuro-endocrine est connue depuis longtemps dans les CBPC. Il y a quelques années des pathologistes ont proposé une nouvelle évaluation des tumeurs broncho-pulmonaires en fonction de ces critères de différenciation, et ont regroupé dans un même spectre (9, 20, 21) les tumeurs carcinoïdes de bon pronostic à une extrémité, et les CBPC à l'autre. Entre les deux sont reconnues des tumeurs neuro-endocrines dont la malignité ne fait aucun doute, certaines proches des carcinoïdes dénommées carcinomes neuro-endocrines bien différenciés, d'autres des CBPC, les carcinomes neuro-endocrines peu différenciés. Ces nouveaux concepts découlent des travaux successifs d'Arrigoni (3) sur les carcinoïdes atypiques, puis de Gould et Warren sur le tissu neuro-endocrine pulmonaire et ses tumeurs. Une classification nouvelle des carcinomes broncho-pulmonaires de type neuro-endocrine dite de Warren et Gould (9) a été de plus en plus utilisée par les pathologistes. Celle-ci n'est pas idéale, et applicable sur prélèvements de bonne taille seulement.

Toute nouvelle classification purement morphologique ne réduit pas miraculeusement l'écueil majeur représenté par le travail sur de petites biopsies, et la pluridifférenciation des carcinomes broncho-pulmonaires. La classification de Warren et Gould est exposée dans le Tableau II. La correspondance avec la classification OMS sont les suivantes : les tumeurs carcinoïdes ne changent pas d'appellation ; les carcinoïdes atypiques de l'OMS (16, Fig. 8) correspondent aux carcinomes neuro-endocrines bien différenciés ; les CBPC OMS aux carcinomes neuro-endocrine de type petite cellules. Le groupe des carcinomes neuro-endocrines peu différenciés (Fig. 9) recouvre une partie des CBPC OMS (notamment ceux de type intermédiaire) ainsi que des tumeurs mal classées dans les groupes OMS en adénocarcinomes peu différenciés ou carcinomes à grandes cellules.

Tableau II
Classification de Warren et Gould

- | |
|---|
| I. Tumeur carcinoïde bronchique |
| II. Carcinome neuro-endocrine bien différencié |
| III. Carcinome neuro-endocrine peu différencié
(<i>intermediate</i>) |
| IV. Carcinome neuro-endocrine de type petites cellules. |

Chaque classification, même imparfaite, focalise l'attention des pathologistes sur ces tumeurs et apporte une meilleure évaluation des cancers lors de travaux prospectifs ou rétrospectifs. La classification de Warren et Gould repose sur des critères morphologiques standard ; il paraît logique de rechercher la présence ou non de marqueurs neuro-endocrines pour appeler une carcinome, « neuro-endocrine ». Plus récemment un autre groupe de pathologistes nord américain a proposé une nouvelle stratégie de classification qui répond aux manques de la classification de Warren et Gould. La publication de Travis et coll. (9) est résumée dans le Tableau III. L'esprit de cette école est d'approcher le diagnostic de carcinome neuro-endocrine (CNE) par des critères morphologiques standard aboutissant à une probabilité de CNE, et de le confirmer par la découverte de critères majeurs immunohistochimiques ou ultrastructuraux. Les CNE avec grandes cellules y sont individualisés (correspondant aux CBPC avec cellules de grande taille de l'IASLC, à une partie des CNE peu différenciés de Warren et Gould, et à des carcinomes à grandes cellules de l'OMS (11) avec marqueurs neuro-endocrines positifs). Dans les deux classifications la fréquence de positivité des marqueurs neuro-endocrine est parallèle à la plus ou moins bonne différenciation.

Le pathologiste doit être particulièrement vigilant dans la formulation (compte rendu) d'un résultat de typage de ces tumeurs. La classification OMS doit figurer dans le compte-rendu, complétée par d'autres, dûment référencées.

Tableau III
Classification de Travis et coll.

- | |
|--|
| <p>I. Aspect évocateur de tumeur neuro-endocrine en MO :</p> <ul style="list-style-type: none">- Tumeur carcinoïde.- Tumeur carcinoïde atypique.- CNE à grandes cellules, IM⁺ ou ME⁺, ou probable si IM⁻ ou ME⁻.- CPC pur, CPC/GC, combiné. <p>II. Carcinome non à petites cellules de type neuro-endocrine, IM⁺ ou ME⁺</p> |
|--|

MO : microscopie optique ; ME : microscopie électronique ;
IM : immunohistochimie ; CNE : carcinome neuro-endocrine ;
GC : grandes cellules

Aspects pratiques et commentaires

Diagnostic différentiel

Lorsque le diagnostic de CBPC est évoqué sur biopsie bronchique nous incluons toujours dans l'évaluation immunohistochimique celle de l'antigène commun leucocytaire. En effet, certaines localisations bronchiques de lymphomes malins peuvent ressembler à un carcinome à petites cellules. Cette démarche est valable en cytologie.

Les bronches n'ont pas l'exclusivité des tumeurs de type "petites cellules", des métastases pulmonaires de tumeurs de ce type sont possibles et une confrontation anatomo-clinique est toujours nécessaire.

La possibilité de tumeurs synchrones existe (13).

Place des explorations complémentaires

Les indications d'analyse en microscopie électronique sont de plus en plus restreintes ; en pratique quotidienne les explorations immunohistochimiques répondent aux questions importantes du diagnostic différentiel, et permettent une bonne évaluation de la différenciation neuro-endocrine. Nous manquons de marqueurs fiables de différenciation glandulaire ou épidermoïde pour les études sur tissu fixé.

Effet de la chimiothérapie (6)

Après chimiothérapie les aspects des CBPC se modifient, la fibrose est plus dense, des cellules de grande taille ou géantes peuvent apparaître.

Compte rendus et classifications

L'identification récente de l'image de marque neuro-endocrine des tumeurs de type CBPC et apparentées, doit laisser la place à un groupe de tumeurs ayant la morphologie de carcinomes à petites cellules et n'ayant pas en microscopie électronique ou immunohistochimie de critère de différenciation neuro-endocrine. Certains les regroupent sous le label « CBPC non neuro-endocrine ».

La réunion dans un même groupe des carcinoïdes et CBPC ne doit pas les faire assimiler ; ces tumeurs sont liées par des affinités morphologiques mais bien distinctes par leurs caractéristiques macroscopiques et cliniques.

La classification OMS et les autres ont été établies pour un matériel idéal. En pratique, la classification d'échantillons de tumeur présents dans les biopsies est plus rudimentaire, tributaire de la zone explorée, et de la qualité du prélèvement. Cette différence de condition d'analyse doit être prise en compte dans la confrontation des données de la littérature. Nous avons tous fait l'expérience de classer une tumeur en CBPC OMS d'être amenés à faire une classification plus précise, de meilleure différenciation, après analyse de la pièce opératoire (22) ou d'une biopsie de ganglion. L'utilité des critères actuels de classification des CBPC et tumeurs apparentées doit faire l'objet d'une évaluation continue, par la relecture collégiale des documents anatomo-pathologiques diagnostiques de patients inclus dans des protocoles thérapeutiques, ou bénéficiant d'exérèses chirurgicales (5). Une classification histopathologique, même si elle semble répondre à une réalité morphologique, ce qui est le cas pour ce groupe de tumeur bronchique, doit aussi être utile au thérapeute et au patient.

Références

1. AISNER SC, FINKELSTEIN DM, ETTINGER DS, et al. The clinical relevance of the variant-morphology small-cell carcinoma of the lung. *J Clin Oncol* 1990;8:402-8.
2. ALVAREZ-FERNANDEZ E, CARRETERO-ALBINANA L. Expression of blood group antigens by normal bronchopulmonary tissues and common forms of pulmonary carcinomas. *Arch Pathol Lab Med* 1991;115:42-9.
3. ARRIGONI MG, WOOLNER LB, BERNATZ PE. Typical carcinoid tumors of the lung. *J Thor Cardiovasc Surg* 1972;64:413-21.
4. BEPLER G, NEUMANN K, HOLLE R, HAVEMANN, K, KALBFLEISCH. Clinical relevance of subtyping in small cell lung cancer. *Cancer* 1989;64:74-9.
5. BLOBEL GA, GOULD VE, MOLL R, et al. Coexpression of neuroendocrine markers and epithelial cytoskeletal proteins in bronchopulmonary neuroendocrine neoplasms. *Lab Invest* 1985;52:39-51.
6. BRAMBILLA E, MORA D, GAZZERI S, et al. Cytotoxic chemotherapy induces cell differentiation in small-cell lung carcinoma. *J Clin Oncol* 1991;9:50-61.
7. CARTER D. Small-cell carcinoma of the lung. *Am J Surg Pathol* 1983;7:787-7;95.
8. CONTESSO G, LLOMBART-BOSCH A, TERRIER P, et al. Does malignant small round cell tumor of the thoracopulmonary region constitute a clinicopathologic entity ? *Cancer* 1992;69:1012-20.
9. GOUDL VE, MINNOILA I, MEMOLI VA, WARREN HW. Neuroendocrine components of the bronchopulmonary tract : hyperplasia, dysplasia, and neoplasms. *Lab Invest* 1983;49:519-37.
10. HAMMAR SP, BOCKUS D, FRIEDMAN S. Small cell undifferentiated carcinomas of the lung with nonneuroendocrine features. *Ultrastruct Pathol* 1985;9:319-30.
11. HAMMOND E, SAUSE W. Large cell neuroendocrine tumors of the lung. *Cancer* 1985, 56:1624-9.
12. HIRSCH FR, MATTHEWS MJ, AISNER S, et al. Histopathologic classification of small cell lung cancer. *Cancer* 1988;62:973-7.
13. JUNG-LEG Y, MCGOWAN SE, SWEENEY KG, ZITZMAN JL, PUGATCH RD. Synchronous triple malignant tumors of the lung. *Am J Clin Pathol* 1986;85:96-101.
14. KREISMAN H, WOLKOVE N, QUOIX E. Small cell lung cancer presenting as a solitary pulmonary nodule. *Chest* 1992;101:225-31.
15. MEMOLI VA, JORDAN AG, BALL ED. A novel monoclonal antibody, SCCL 175 specificity for small cell neuroendocrine carcinoma of the lung. *Cancer Res* 1988;48:7319-22.
16. MILLS SF, WALKER AN, COOPER PH, KRON IL. Atypical carcinoid tumor of the lung. *Am J Surg Pathol* 1982;6:643-54.

- 17 POSTMUS PE, HIRSCHLER-SCHULTE TJW, DZ LEIJ L, et al. Diagnostic application of a monoclonal antibody against small cell lung cancer. *Cancer* 1986;57:60-3.
- 18 QUOIX E, FRASER R, WOLKOVA N, FINKELSTEIN, KREISMAN H. Small cell cancer presenting as a solitary pulmonary nodule. *Cancer* 1990;66:577-82.
- 19 TRAVIS WD, LINNOILA RI, TSOKOS MG, et al. Neuroendocrine tumors of the lung with proposed criteria for large-cell neuroendocrine carcinoma. *Am J Surg Pathol* 1991;15:529-53.
- 20 WARREN WH, GOULD VE, FABER LP, KITTLE CF, MEMOLI VA. Neuroendocrine neoplasms of the bronchopulmonary tract. *J Thor Cardiovasc Surg* 1985;89:819-25.
- 21 WARREN WH, MEMOLI VA, GOULD VE. Well differentiated and small cell neuroendocrine carcinomas of the lung Two related but distinct clinicopathological entities. *Virchows Archiv B Cell pathol* 1998;55:299-310.
- 22 WARREN WH, MEMOLI VA, JORDAN AG, GOULD VE. Reevaluation of pulmonary neoplasms resected as small cell carcinomas. *Cancer* 1990;65:1003-10.
- 23 WORLD HEALTH ORGANIZATION. Histological Typing of Lung Tumors. 2nd ed, Geneva 1981;pp19-34.
- 24 YESSNER R. Classification of lung-cancer histology. *N Eng J Med* 1985;312:9-10 (letter).

Biologie du cancer bronchique à petites cellules

Rafaël LEVY

L'incidence du cancer bronchique, toujours en augmentation, est en France de l'ordre de 65/100 000 habitants par an. Le cancer bronchique à petites cellules (CBPC) représente de 15 à 25 % de ces cas. Il est responsable d'au moins 5000 décès par an, soit de 10 à 15 décès/100 000 habitants. Ce chiffre proche de celui de son incidence souligne son très mauvais pronostic. En effet en dépit des progrès thérapeutiques réalisés au cours des 20 dernières années moins de 10 % des patients atteints peuvent en être guéris.

Au début de la décennie 80, simultanément aux progrès de la biologie moléculaire, la mise au point de techniques de culture cellulaire spécifiques a permis l'établissement de nombreuses lignées de CBPC. Ces deux facteurs ont permis des avancées notables dans la compréhension de la biologie de cette tumeur. Les progrès portent sur l'origine de la cellule du CBPC, les liens ontogéniques CBPC/cancer bronchique non-CBPC, les propriétés neuro-endocrines de cette tumeur, l'activation d'oncogènes de la famille myc définissant un profil de malignité particulier, le rôle fondamental et quasi-constant de l'inactivation de plusieurs anti-oncogènes (dont TP53, RB1 et un troisième anti-oncogène putatif localisé sur le bras court du chromosome 3) dans la survenue de cette tumeur, enfin la caractérisation au sein de cette tumeur du fonctionnement autocrine et paracrine de plusieurs facteurs de croissance.

Toutes ces découvertes outre qu'elles éclairent d'un jour nouveau de nombreuses particularités cliniques, anciennement connues du CBPC (temps de doublement clinique rapide, syndromes paranéoplasiques fréquents et variés, chimiosensibilité initiale importante et acquisition rapide de chimiorésistance, formes mixtes CBPC/non CBPC de cancer bronchique) ont, ou auront, leurs applications diagnostiques, pronostiques et thérapeutiques.

Biologie des facteurs de risques (exogènes, génétiques, et combinaison des deux)

La consommation de tabac est le facteur de risque principal du CBPC, comme d'ailleurs de tous les types histologiques de cancer bronchique (1). En effet d'une part il existe une corrélation positive entre l'importance du tabagisme et la survenue d'un cancer bronchique, d'autre part 5 % seulement des patients atteints de CBPC n'ont pas d'habitudes tabagiques. Il se pourrait que la fréquence du CBPC (versus autres types histologiques) soit tout particulièrement dépendante de l'intensité du tabagisme (1). Parmi le millier de substances identifiées dans la fumée du tabac, les principaux carcinogènes ou pro-carcinogènes sont le benzo(a)pyrène, le dibenzo(a)anthracène, l'hydrazine, le formaldéhyde, et la nitrosodiéthylamine. Le cadmium, le nickel, le ²¹⁰polonium contenus dans la fumée du tabac ont également été incriminés. D'autres agents carcinogènes minoritaires dans la fumée de tabac ont aussi un rôle prouvé au moins expérimentalement : l'arsenic, le fer, le chrome, le beryllium, l'amiante. L'exposition de la muqueuse bronchique aux radiations ionisantes (radon en particulier) est également un facteur de risque. Le cancer bronchique survenant lors de l'exposition professionnelle à l'arsenic, au nickel, à l'amiante, aux oxydes de fer, aux radiations ionisantes et au bis-chlorométhyle éther (qui favoriserait, avec le radon, pour des raisons inconnues, particulièrement le type CBPC) est au tableau des maladies professionnelles.

Si le tabac apparaît comme le facteur de risque principal il est cependant certain qu'un facteur génétique intervient dans la susceptibilité à développer un cancer bronchique chez un fumeur. La plupart des études estiment que le risque de cancer bronchique chez les proches parents d'un sujet ayant un tel cancer est multiplié d'une valeur de 2 à 4 (2).

Une étude récente portant sur 337 familles précise cette donnée et suggère que dans près de 30 % des cas de cancer bronchique survenant chez les sujets de moins de 50 ans un gène de susceptibilité autosomique dominant pourrait être en cause (3). Ce facteur génétique serait d'ailleurs même plus important pour le CBPC que pour les types histologiques non-CBPC (4).

Le tabac étant épidémiologiquement le principal facteur de risque on s'est demandé si le facteur génétique d'augmentation du risque ne pouvait pas s'expliquer par des capacités particulières à métaboliser les carcinogènes et les pro-carcinogènes de la fumée du tabac. De façon générale il faut savoir que les carcinogènes de la fumée du tabac peuvent donner naissance, lors des réactions de métabolisation qui visent à les rendre éliminables par l'organisme, à des métabolites plus réactifs (plus carcinogènes) que le produit initial. Le meilleur exemple est celui du benzo(a)pyrène, beaucoup moins mutagène et cancérigène que son métabolite, un diol-époxyde, le 7 β ,8 α -dihydroxy-9 α ,10 α epoxy-7,8,9,10-tetra-hydro- benzo(a)pyrène, que l'on appelle pour cette raison carcinogène ultime. Pour tous les hydrocarbures aromatiques polycycliques (PAH), la formation de composés diol-époxydes, composés particulièrement réactifs avec l'ADN (Alkylants), est justement l'élément important de leur carcinogénicité.

De fait deux activités enzymatiques (toutes deux liées aux cytochromes P-450), qui permettent la métabolisation des substances carcino et pro-carcinogènes de la fumée du tabac et dont le niveau d'activité est en partie génétiquement déterminé ont (statistiquement) un niveau différent chez les fumeurs atteints d'un cancer bronchique. Il s'agit de l'activité enzymatique contrôlant le métabolisme de la débrisoquine et de l'activité Aryl- hydrocarbon- hydroxylase (ahh).

Les sujets métaboliseurs forts de la débrisoquine ont un risque de 4 à 10 fois plus élevé de développer un cancer bronchique que les sujets métaboliseurs intermédiaires ou faibles (5). Cette augmentation du risque est du même ordre que celle notée en épidémiologie descriptive pour le risque familial.

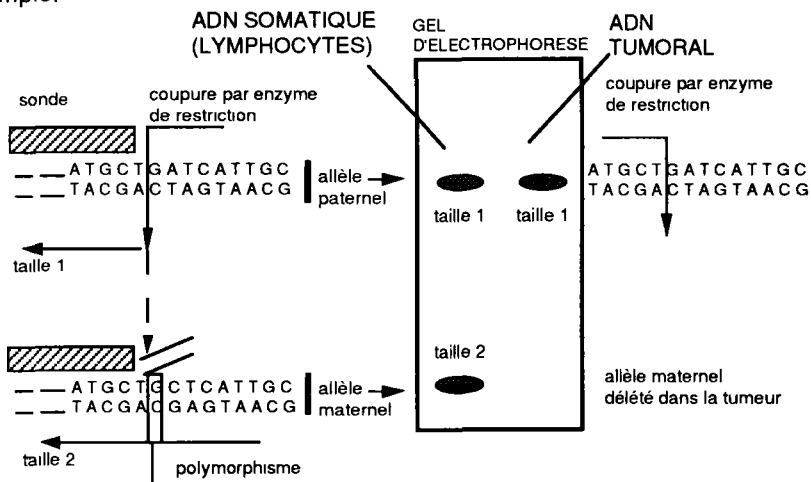
Le métabolisme de la débrisoquine est contrôlé le gène codant pour le cytochrome P-450 DB1, gène appelé CYP2D6, localisé sur le bras long du chromosome 22. Si l'on pense que l'activité enzymatique correspondant à celle du métabolisme de la débrisoquine pourrait être celle du métabolisme d'un carcinogène contenu dans la fumée du tabac celui-ci n'est pour l'instant pas identifié. On ne sait donc pas si un phénotype de fort hydroxylateur est réellement un facteur de risque ou à l'inverse si un phénotype de faible hydroxylateur est un facteur protecteur. Enfin il est possible que ces constatations ne reflètent qu'un phénomène de liaison génétique et que le gène réellement responsable de l'augmentation de risque ne soit un gène très proche, mais distinct, de CYP2D6. Pour répondre à ces interrogations des études sont en cours,

*Rappel méthodologique sur les polymorphismes de fragments de restriction (RFLP):

Le génome humain est naturellement polymorphe: pour une même localisation chromosomique il existe des différences de nature de bases de l'ADN entre les individus. On estime qu'entre deux individus non apparentés une base toute les 200 est différente. Ces différences n'ont aucune conséquence, soit qu'elles siègent en des régions non codantes (cas le plus fréquent), soit que leurs conséquences au niveau protéique soit neutre (ce qui explique dans les deux cas qu'elles ne sont pas soumises à une pression de sélection).

Ces Polymorphismes se transmettent selon les lois de la génétique mendélienne. On les met en évidence en utilisant la capacité d'enzymes (enzymes de restriction) de couper l'ADN en reconnaissant des alignements de base très précis. Ainsi une enzyme peut couper l'ADN au niveau d'une région précise (révélée plus tard par une sonde spécifique) si il possède cette séquence. L'ADN d'un autre individu possédant une séquence différente (polymorphisme) ne sera pas coupé. Ceci entraînera des tailles d'ADN coupé différentes que l'on pourra mettre en évidence. On appelle donc ces polymorphismes "Polymorphismes de taille de fragments de restriction" (RFLP en anglais). Cette approche permet par exemple de mettre en évidence une délétion au niveau de l'ADN tumoral. Si l'ADN non tumoral (lymphocytes ou fibroblastes par exemple) d'un locus chez un patient est hétérozygote (un polymorphisme hérité du père, un polymorphisme hérité de la mère) pour un RFLP, le patient est informatif pour ce RFLP. Dans un cas informatif si l'analyse du tissu tumoral montre la disparition d'un des allèles du RFLP (disparition d'une bande en Southern-blot) ont peut conclure à la disparition du matériel génétique correspondant au niveau tumoral. Pour peu que l'on dispose d'un nombre suffisant de couples sondes/RFLP cette approche est particulièrement puissante. Elle permet de plus de s'affranchir des cultures de lignées et d'étudier directement le tissu tumoral.

Exemple:



utilisant non plus la détermination phénotypique de cette activité enzymatique (par injection de débrisoquine) mais, de façon plus sûre la détermination génotypique. En effet des Polymorphismes de fragment de restriction (RFLP*) du gène CYP2D6 correspondant au phénotype de faible hydroxylateur ont été identifiés (6).

La seconde activité enzymatique dont le niveau d'activité, génétiquement déterminé, est associé au risque de cancer bronchique est l'activité ahh. A l'inverse du métabolisme de la débrisoquine, le mécanisme reliant le niveau d'activité ahh et l'augmentation de risque est connu. L'activité ahh contrôle le métabolisme des amines aromatiques et des PAH (dont le benzopyrène), principaux agents carcinogènes de la fumée du tabac. Ces carcinogènes lorsqu'ils sont métabolisés par l'ahh donnent naissance à des composés diols-époxides encore plus carcinogènes que le produit parent. Aussi plus l'activité ahh est élevée (génétiquement) plus il y a production de carcinogènes réactifs (alkylants en l'occurrence) avec l'ADN. De fait les sujets développant un cancer bronchique ont (statistiquement) une activité ahh élevée (7).

Enfin parmi les autres mécanismes génétiques envisageables, mais non prouvés, il est possible, que dans une petite proportion de cas, une des deux copies d'un anti-oncogène (TP53, RB1, autre non identifié dont ceux situés en 3p) soit constitutivement altérée. Le tabac pourrait alors réaliser le second événement inactivateur au niveau des cellules bronchiques. A ce jour peu d'arguments sont en faveur de cette hypothèse : de façon générale il n'y a pas de forme familiale indiscutable de CBPC. En ce qui concerne spécifiquement l'anti-oncogène TP53 il n'y a pas d'augmentation nette du risque de CBPC dans le syndrome de Li-Fraumeni ou une copie de TP53 est constitutionnellement mutée. En ce qui concerne RB1 il n'y a pas d'augmentation connue du risque de survenue d'un CBPC chez les personnes atteintes dans leur enfance d'un rétinoblastome de type héréditaire (8) ni d'ailleurs de survenue simultanée de tumeurs multifocales-multiclonales sur l'arbre bronchique comme c'est le cas des tumeurs oculaires lors des rétinoblastomes qui surviennent dans un contexte héréditaire. Seules deux observations de CBPC chez des personnes ayant eu un rétinoblastome dans l'enfance sont, pour l'instant à mettre au crédit de cette vue (9, 10). L'autre piste, tout à fait ténue et discutable, est celle de l'observation de tumeurs secondaires de type neuro-ectodermiques

(Leu 7 positives, NSE positives) chez des survivants de rétinoblastomes héréditaires (11). Le CBPC ayant pu être considéré comme d'origine neuro-ectodermique (cf *infra*) il y a la une analogie, peut-être au-delà du simple hasard.

Cependant ce type de prédisposition, hors syndrome génétique identifié, par mutation constitutive d'une copie d'un anti-oncogène est en au début de son évaluation (12). Cette hypothèse n'est pas à rejeter, même si en ce qui concerne le CBPC elle ne paraît en première approche concerner qu'un petit nombre de cas (13).

En effet la ré-analyse, selon le modèle des anti-oncogènes à deux étapes, des données de la grande enquête réalisée chez les médecins anglais montre, de façon globale, que les données sont compatibles avec ce modèle mais seulement si les deux mutations sont acquises somatiquement (14). En fait seules des investigations systématiques du statut constitutif d' anti-oncogènes chez les patients atteints d'un CBPC (et particulièrement ceux atteints pour une exposition tabagique modeste, voire nulle où bien ceux atteints à un âge jeune), permettront de répondre à cette question. De telles études sont actuellement en cours.

Lignées cellulaires, origine du CBPC, liens avec les autres types histologiques

Lignées cellulaires

Depuis la mise au point de milieux de culture sans sérum, supplémentés en hormones (milieu HITES) on peut établir assez aisément des lignées de CBPC à partir de matériel métastatique. Les lignées de CBPC ainsi établies poussent en suspension (à la différence des lignées non CBPC poussant en monocouche adhérente). On peut catégoriser les lignées de CBPC en deux groupes : les lignées variantes et les lignées classiques (15).

Les lignées de type classique (70 %) produisent en grandes quantité des marqueurs neuro-endocrines tels que le Gastrin-releasing peptide (GRP), la neuron-specific enolase (NSE), l'isoenzyme BB de la creatine kinase (CKBB), et la L-Dopa Decarboxylase (DDC). Elles sont radiosensibles et chimiosensibles. Leur temps de doublement *in vitro* est long et leur efficacité de clonage est faible. Ces deux derniers paramètres reflètent un phénotype de malignité faible.

Les lignées variantes n'expriment ni DDC ni GRP mais continuent de produire de la NSE et de la CKBB. Leur temps de doublement est plus court, et leur efficacité de clonage élevée. Enfin elles sont plus radio-résistantes et plus chimiorésistantes que les lignées classiques. Morphologiquement les lignées classiques ressemblent au type intermédiaire (small cell/large cell) de la classification internationale, alors que les lignées variantes se présentent comme des grandes cellules indifférenciées. L'autre différence notable entre les deux types de lignées concerne l'oncogène c-myc. Il est très fréquemment amplifié et sur-exprimé dans les lignées variantes. La transfection des lignées classiques avec un gène c-myc hyperexprimé leur confère alors la majorité des caractéristiques phénotypiques des lignées variantes (temps de doublement *in vitro*, radiorésistance, morphologie) prouvant la causalité de l'hyperexpression de c-myc dans ce phénotype (16).

TABLEAU I

Caractéristiques des lignées de CBPC variantes classiques et obtenues après transfection d'oncogènes

	Classique	Variante	Classique transfectée c-myc	Variante transfectée V-Has-Ras
DDC	++	-	++	-
GRP	++	-	+	-
NSE	++	+	+	?
CKBB	++	+	+	-
Temps de doublement	71 h	32 h	?	26 H
Indépendance FCX	non	oui	Oui	?
Radiosensibilité	oui	non	?	?
Chimiosensibilité	oui	diminuée	?	?
Morphologie	typique CBPC	atypique grandes cellules	atypique grandes cellules	grandes cellules
C-myc Ampli/Surex	rare	fréquent	oui	oui
Efficacité de clonage	2 %	13 %	?	7 %
del 3p	oui	oui	oui	oui

DDC : L-Dopa-décarboxylase ; GRP : gastrin-releasing-peptide ; NSE : Neurone-specific-enolase ; CKBB : iso-enzyme BB de la créatine kinase ; ampli : amplification ; surex : surexpression ; del : délétion ; ++ : présence forte ; + : présence faible ; - : absence.

La valeur pronostique de la capacité d'établir des lignées à partir de la tumeur d'un patient est actuellement débattue. Pour schématiser l'on a constaté assez souvent que plus une cellule possède un phénotype de malignité élevé, plus il est facile de l'établir en culture *in vitro* (par exemple il est plus facile d'établir une lignée à partir de matériel métastatique). Si l'on suppose que plus le phénotype de malignité est élevé moins bon est le pronostic on peut en inférer que plus on peut établir une lignée moins bon sera le pronostic. L'application de ces visions simplistes a donné, concernant le CBPC, des résultats contradictoires et délicats à interpréter (stades, nature des prélèvements, nombre de cas, étude rétrospective ou prospective). Il semblerait que, concernant les malades au stade disséminé il n'y ait pas de valeur pronostique à l'établissement d'une lignée (17). Pour les patients au stade localisé dans l'étude de Masuda (la plus solide sur le plan méthodologique), dans laquelle sont utilisées essentiellement des biopsies de tumeur primitive, la survie des patients chez qui une lignée est établie est significativement plus courte (26 semaines vs 73 semaines, 18). L'élément de confusion possible avec l'autre facteur pronostic (amplification d'un membre de la famille *myc*), non étudié dans cette étude, est discuté en *infra*.

Origine du CBPC

En ce qui concerne l'origine de la cellule de CBPC la nature des peptides produits par les cellules de CBPC (parfois responsables de syndromes paranéoplasiques), la présence de grains neurosécrétoires et de neurofilaments ont fait classer cette tumeur assez tôt comme de type neuro-endocrine (système APUD de Pearse). Cependant l'origine précise de la cellule des CBPC a longtemps été un sujet de débat. Une origine neuroectodermique a été proposée sur la constatation de d'analogies structurales et biochimiques : présence des granules neuro-sécrétoires et des neuro-filaments en microscopie électronique, activité biochimique du système APUD comme la présence de la Dopa-décarboxylase (DDC), de la Neurone-specific-enolase (NSE), du Gastrin-releasing peptide (GRP), de l'iso-enzyme BB de la créatine kinase (CKBB) et de la Chromogranin A. Cette proposition d'une origine neuro-ectodermique a été valable tant que l'origine endodermique des cellules neuro-endocrines bronchiques (et digestives) ne fut pas établie (19). On a également constaté l'expression de marqueurs de différenciation de la lignée macrophagique (antigène Leu 7) à la surface des cellules de CPBC

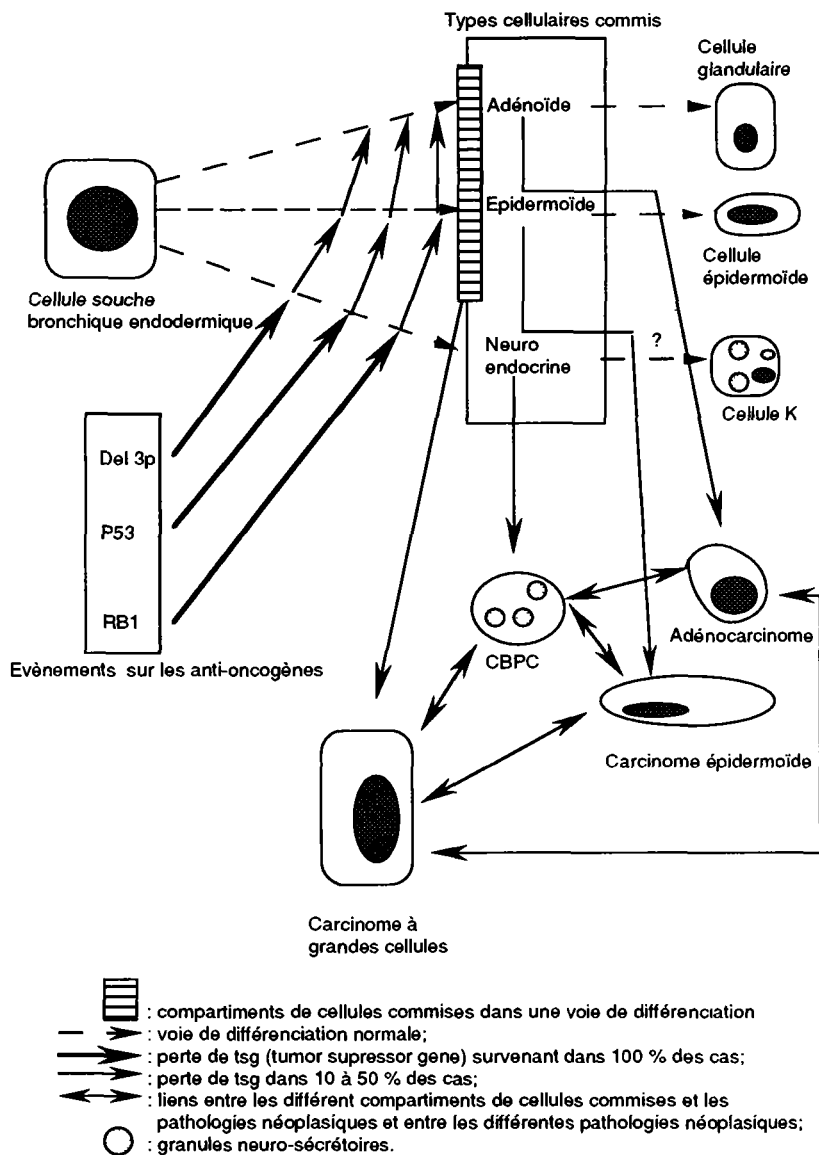
(20, 21) et une origine hématopoïétique avait été également envisagée (20, 22). Celle ci est maintenant définitivement écartée. Notamment il s'est avéré que l'antigène Leu 7 est régulièrement exprimé par les cellules neuro-endocrines (22). Une observation récente reste cependant troublante dans ce contexte : celle d'un patient japonais atteint d'un CBPC ayant des taux, tant sériques que de son épanchement pleural spécifique, élevés de récepteurs soluble à l'interleukine 2 (IL-2) et de NSE. Dans ce cas l'analyse montre que les cellules tumorales expriment le récepteur à l'IL-2 et leurs gènes α et β du récepteur pour l'antigène sont en position réarrangée. De plus les cellules tumorales possèdent le génome HTLV1 (connu pour son tropisme lymphocytaire) intégré de façon clonale (23).

Quoiqu'il en soit le consensus est maintenant fait pour considérer qu'il y a une cellule souche bronchique phénotypiquement multipotente dont l'origine est endodermique. La cellule de CBPC représenterait la version transformée d'une cellule engagée dans une voie de différenciation neuro-endocrine dérivant de cette cellule souche. A l'état physiologique l'aboutissement de cette voie de différenciation pourrait être la cellule de Kutchilsky-Masson. Sur cette base d'une cellule souche bronchique phénotypiquement multipotente on peut expliquer pourquoi on peut retrouver dans une cellule de CBPC, outre les marqueurs neuro-endocrines, des marqueurs de différenciation épidermoïdes et/ ou glandulaires (24). Inversement on explique aussi ainsi comment certains cancers bronchiques épidermoïdes ou glandulaires expriment des marqueurs neuro-endocrines (GRP, DDC, NSE). Enfin on explique ainsi également l'existence de CBPC composites ou se trouvent au sein de la même tumeur des cellules à différenciation épidermoïde et glandulaire (Fig. 1).

Liens avec les autres types histologiques

Ils peuvent encore être mieux précisés en termes d'oncogenèse grâce aux techniques de biologie moléculaire. En introduisant un gène V-Ha-ras dans les lignées variantes ces dernières acquièrent une morphologie identique d'un type histologique « non-CBPC » (indifférencié à grandes cellules), ainsi que des capacités d'adhérence plutôt caractéristiques des lignées non-CBPC. Elles perdent également l'activité neuro-endocrine CKBB. De plus leur temps de doublement diminue encore et leur efficacité de clonage augmente (25). Les lignées classiques

Figure 1 : Origine du CBCP



transfectées ne présentent aucune modification de leurs caractéristiques morphologiques, culturelles et biochimiques. Cet exemple de coopération myc-ras fait penser qu'un événement supplémentaire (activation d'un gène Ras dont on sait qu'il s'agit d'un événement fréquent dans les carcinomes bronchiques non-CBPC (26)) survenant dans une cellule de CBPC possédant une amplification de c-myc serait associée à la transition vers un autre type histologique et, peut-être, des capacités d'agressivité supérieure et de résistance thérapeutique (27). Rappelons que les formes histologiques de CBPC possédant un contingent important de grandes cellules ont un pronostic moins bon que les formes purement CBPC (28). Cependant à ce jour peu de mutations de gènes de la famille ras ont été détectées dans le CBPC (mais d'une part il s'agissait justement de formes « pures » et d'autre part de tumeurs primitives opérées, ce biais expliquant probablement ces résultats négatifs) (26).

Par ailleurs quand on transfecte des lignées de cellules bronchiques épithéliales normales (immortalisées par l'antigène T du virus SV40) simultanément avec les oncogènes c-myc et c-raf1 on obtient des cellules dont la morphologie est celle de type « grandes cellules », qui sont tumorigènes chez la souris athymique, et qui transcrivent la NSE. Il semble donc qu'en utilisant quatre oncogènes (c-myc, v-Ha-Ras, c-raf-1) on réussisse à obtenir un continuum phénotypique entre les différents types histologiques de cancers bronchiques (29, 30, Tableau I).

Anti-oncogènes et CBPC

Depuis le travail théorique de Knudson sur le rétinoblastome (31), on sait qu'une des voies de la cancérogénèse, au moins aussi importante que celle de l'activation d'oncogène, est celle qui passe par l'inactivation du produit de gènes contrôlant de façon négative le cycle cellulaire. Ces gènes sont exprimés dans toute cellule normale. Dans les cellules malignes leur fonction est très fréquemment perdue (par des mécanismes divers). Ces gènes sont appelés pour cette raison, et par opposition aux oncogènes, « anti-oncogènes » ou bien gènes suppresseurs de tumeurs (TSG) (32, 33). Deux TSG, dont le mode d'action anti-oncogène commence à être connu, et dont l'implication dans différentes tumeurs humaines a été prouvée, sont également impliqués dans le CBPC. Il s'agit du gène

de prédisposition au rétinoblastome RB1 et du gène TP53. Par ailleurs il existe constamment dans les cellules de CPBC une délétion soit cytogénétique, soit détectée par biologie moléculaire au niveau du bras court du chromosome 3. L'existence d'un, ou de plusieurs, TSG à ce niveau a toujours été suspectée. Très récemment un gène : le gène PTPy a été localisé à ce niveau. Compte tenu de son type d'action il pourrait bien être l'un de ces TSG.

CBPC et RB1

Le gène de susceptibilité au rétinoblastome (RB1) est localisé en 13q 14. Sa taille est très importante (200 kb) ainsi que la complexité de son organisation (27 exons), soulignant son aptitude à subir des mutations (34). Exprimé dans la plupart des tissus, il code pour une phosphoprotéine (la P-105) de localisation nucléaire qui joue un rôle crucial dans la régulation du cycle cellulaire (35). La disparition de la forme active (par mutations ponctuelles et/ou délétions) de la forme active de la P-105 dans les cellules de rétinoblastome (formes héréditaires et sporadiques) est parfaitement démontrée. Le mécanisme de son action anti-oncogène commence à être connu. Dans les cellules en G0/G1 du cycle cellulaire la P-105 est sous une forme non-phosphorylée. Dans cet état elle possède une action suppressive. Lors des phases ultérieures de la mitose elle est sous forme phosphorylée. Quand elle n'est pas phosphorylée la P-105 peut se complexer à des protéines contrôlant la transcription de gènes cellulaires et jouer un rôle inhibiteur de l'activation transcriptionnelle de ces gènes (36). Certaines protéines connues pour antagoniser l'action anti-oncogène de la P-105 (protéine E1A d'adénovirus, protéine E7 des papillomavirus, et T du virus SV40) empêchent la formation du complexe avec les protéines contrôlant la transcription (37). Il semble donc que la liaison de la P-105 avec des facteurs de contrôle de transcription soit responsable de son action de TSG (36). Alors un événement empêchant cette liaison (phosphorylation induite par des kinases, présence de protéines empêchant la formation du complexe et, a fortiori, absence par délétion de la P-105) aboutirait ainsi à la perte de l'activité suppressive de la P-105.

Outre les cas du rétinoblastome, l'inactivation du gène RB1 a été constatée, avec une faible fréquence, dans plusieurs types de tumeurs de l'adulte : prostate, sein, vessie, ovaire (37). Les seules tumeurs de l'adulte pour lesquelles il semble exister fréquemment une inactivation

tumorale sont les ostéosarcomes et les sarcomes des tissus mous (38).

Dans le CBPC l'analyse par RFLP* du bras long du chromosome 13 (13q) montre l'existence dans 90 % des cas étudiés d'une perte d'hétérozygotie tumorale de locus situés dans cette région (39). La délétion touche constamment la région 13q12-22 dans laquelle est situé le gène RB1. L'analyse spécifique du locus RB1 de lignées et de tumeurs fraîches de CBPC retrouve des anomalies structurales (délétions homo ou hétérozygotes de portions du gène) dans 10 à 25 % des cas (40). Ce type d'anomalies n'est pratiquement jamais retrouvé dans les autres types de cancers bronchiques, sauf, et la signification en est importante, dans le cas des tumeurs carcinoïdes (40). Il faut savoir que la technique avec laquelle cette fréquence d'anomalies structurales est caractérisée (Southern Blot) ne peut mettre en évidence que des anomalies de structure de grande taille. En fait la fréquence de telles anomalies majeures, détectées par Southern Blot, dans le CBPC est identique à celle observée dans le rétinoblastome, soit 20 % des cas (41). Ceci ne peut permettre d'estimer réellement la fréquence d'anomalies plus petites de RB1 (mutations ponctuelles) dont on sait qu'elles sont suffisantes pour faire disparaître ses propriétés de TSG (41, 42).

Par ailleurs des mutations dans des régions non codantes du gène, mais qui sont nécessaires à son expression, peuvent également participer à son inactivation (43). Cette situation n'est pas non plus, pour l'instant, évaluée dans le CBPC. Dans un cas analysé le séquençage de RB1 d'une lignée de CBPC possédant une protéine mutée (défective pour la phosphorylation) n'a retrouvé effectivement qu'une mutation ponctuelle dans l'exon 21. Cette mutation entraîne la substitution d'une cystéine par une phénylalanine et abolit la capacité de la P-105 de se lier aux protéines E1A d'adénovirus 5 et T de SV40 (44, 45). Dans une autre lignée de CBPC (H69) il existe une mutation de type transversion (base 2379) entraînant le changement d'un codon pour l'acide glutamique en codon stop (41).

La transcription de l'ARNm de RB1 est absente dans 70 à 80 % des lignées de CBPC. Elle est par contre présente dans la majorité des lignées d'autre type histologique de cancer bronchique. Sur un petit nombre de cas étudiés 95 % des lignées n'expriment pas de P-105 immunologiquement réactive (46). Par contre l'activité enzymatique estérase D, codée par un gène très proche de RB1 reste présent, montrant que l'inactivation ne concerne que RB1 (47).

TABLEAU II

Fréquence des anomalies des anti-oncogènes dans les CBPC, les tumeurs bronchiques non CBPC, les carcinoïdes bronchiques et les tumeurs neuroendocrines non-bronchiques
(compilation de la littérature, étude de tumeurs fraîches et de lignées)

Anti-oncogène	CBPC	Bronchique non CBPC	Petite cellule non pulmonaire	Carcinoïde pulmonaire
TP-53	80-100 %	50 %	50 %*	50 %*
RB1	80-100 %	10 %	?	80-100 %
Del 3 p	100 %	20-50 %	0 %	?

TP53 : anti-oncogène TP53, RB1 : gène de susceptibilité au rétinoblastome, Del3p : anti-oncogènes putatifs situés sur le bras court du chromosome 3, * : très peu de cas analysés.

Ainsi les études concernant RB1 dans le CBPC montrent que l'inactivation de cet anti-oncogène est un événement très fréquent, peut-être même constant. Cette situation met le CBPC tout à fait à part des autres tumeurs bronchiques (à l'exception des tumeurs carcinoïdes), et de toutes les autres tumeurs solides courantes de l'adulte ou une telle implication de RB1 est bien moins fréquente. Les raisons et les conséquences d'une telle fréquence d'implication de RB1 dans le CBPC restent hypothétiques et sont discutées en *infra*. (Tableau II).

P-53 et CBPC

La protéine P-53, de localisation nucléaire est, parmi d'autres effets, également impliquée dans la régulation du cycle cellulaire. Elle est capable de se fixer à l'ADN (48). Le gène P-53 qui la code est localisé en 17p13. Il possède cinq domaines hautement conservés entre les espèces, dont quatre codent pour la portion centrale de la molécule. Des mutations qui touchent l'un de ces cinq domaines conservés abrogent certaines des propriétés de la P-53, notamment sa liaison aux protéines T du virus SV40, E1A de l'adénovirus 5, E6 des papillomavirus humains 16 et 18. De telles mutations lui font acquérir de nouvelles propriétés comme celle de s'associer avec la protéine de choc thermique HSP 70. De nombreuses mutations ponctuelles survenant dans l'un des quatre

domaines centraux conservés (changeant un des acides aminés compris entre 156 et 288) confèrent à la P-53 des propriétés immortalisantes ou transformantes (en coopération avec l'oncogène Ha-Ras activé). Le gène P-53 peut donc être considéré comme un proto-oncogène activable par mutation ponctuelle.

De façon surprenante P-53 est également un TSG. Quand il n'est pas muté (P-53 sauvage) il empêche, dans différents systèmes, la coopération entre P-53 mutée et Ha-ras activé, E1A et Ha-ras, ou bien encore myc et Ha-ras. Certaines mutations, affectant sa conformation spatiale, peuvent faire perdre ses capacités suppressives à la P-53. De telles mutations sont détectables au niveau génomique par des techniques de type PCR et au niveau protéique par l'utilisation d'anticorps monoclonaux. L'une des hypothèses reliant ces deux facettes de la P-53 (oncogène et anti-oncogène) est que la P-53 mutée oncogène complexerait (par dimérisation) la P-53 sauvage empêchant ainsi son action régulatrice du cycle cellulaire. Les mécanismes d'action de la P-53 commencent à être précisés : la P-53 sauvage est capable d'augmenter la transcription de gènes adjacents à son site de fixation au niveau de L'ADN. Non seulement une P-53 mutée n'est pas capable d'un tel effet mais qui plus est elle empêche alors cette action d'une P-53 sauvage (49). Quoiqu'il en soit une simple mutation de la P-53 aboutit simultanément à l'acquisition par la cellule d'un produit transformant et à la perte d'un produit suppresseur de tumeur.

Les constatations qui font jouer un rôle crucial à la perte d'activité de la P-53 sauvage dans le CBPC sont les suivantes : la localisation du gène en 17p13 région où une perte d'hétérozygotie tumorale est notée dans tous les cas de CBPC étudiés (39) ; l'existence de mutations de petite taille, ou de mutations ponctuelles, dans 40 % des cas de lignées ou de tumeurs fraîches étudiées (mises en évidence par technique de Polymérase Chain Réaction (PCR) ou par RNase protection assay) (50, 51), ces mutations pouvant siéger sur les deux copies du gène ; la présence très fréquente d'ARNm de taille anormale ou en quantité réduite ; l'analyse immunohistochimique de tumeurs fraîches avec des anticorps monoclonaux (Acm) anti-P-53 qui montre dans 44 à 67 % des cas une expression importante de la protéine ainsi qu'une localisation cytoplasmique inhabituelle (52). L'expression élevée de la protéine est due à sa demie-vie augmentée quand elle est mutée et sa localisation cytoplasmique à sa capacité de s'associer, lorsqu'elle est mutée, à la protéine HSP 70 (53). L'augmentation de l'expression de la protéine

observée dans la moitié des cas de CBPC est donc celle d'une protéine mutée. Cette technique de détection de P-53 mutée par Acm est cependant assez peu sensible, plusieurs mutations n'entraînant pas de modifications de conformation détectables (54). Le chiffre de 67 %, déjà très élevé, n'est vraisemblablement qu'une sous-estimation. En fait il est probable que dans la quasi totalité des cas de CBPC il existe une P-53 mutée (26).

De façon intéressante dans les 5 cas où la mutation ponctuelle a été caractérisée il s'agit d'une mutation par transversion de base (50, 51, 55). La transversion paraît être un type de mutation associée à la mutagenèse chimique (56) à l'inverse de la mutation par transition qui est plutôt associée aux mutations spontanées (57). Dans le cas du CBPC les mutations siègent entre les codons 110 à 307, comme dans les autres types tumoraux ou existent des mutations de P-53 (58). Il n'y a, de ce point de vue pas de particularité du CBPC. Deux cas particuliers de mutations dans le CBPC méritent d'être signalés : une fois il s'agit de la caractérisation d'une mutation ponctuelle intronique sur un des allèles associée à une délétion de l'autre allèle. Cette mutation intronique aboutit à la perte d'un site d'épissage de l'ARNm, qui n'est plus traduit (59). Dans une autre étude il s'agit également d'une mutation intronique modifiant le site d'épissage de l'exon 4 (60).

L'ensemble des résultats montre que les anomalies de TP53 sont, a priori, constantes dans le CBPC. Elle sont multiples (double délétion, double mutation ponctuelle, délétion et mutation ponctuelle) mais toutes aboutissent à la disparition d'une P-53 sauvage. Cependant une étude particulière faite sur 9 cas de CBPC survenant chez des personnes exposées au radon ne retrouve pas une telle implication de TP53. En effet 5 cas sur 9 n'ont pas d'expression de la protéine (donc de localisation cytoplasmique témoignant d'une forme mutée) ni de mutations au sein des exons analysés (exons 5 à 9) (55). Ces résultats soit remettent en question l'implication constante de TP53 dans le CBPC soit sont du domaine du biais technique (tous les exons n'ont pas été examinés à la recherche de mutations), soit enfin, et c'est le plus probable, identifient une forme particulière de CBPC : forme épidémiologique particulière liée à l'exposition au radon associée à une épidémiologie moléculaire particulière (absence d'anomalies de TP53).

Les anomalies de TP53 sont retrouvées dans tous les types histologiques de tumeur bronchique et ne sont donc pas caractéristiques du CBPC. Elles

sont cependant alors moins fréquentes, de l'ordre de 50 % des cas étudiés (61). Rappelons que d'une part des souris transgéniques surexprimant un allèle muté de la P-53 introduit dans leur génome ont une très haute incidence de tumeurs bronchiques (adénocarcinomes) (62). Ces tumeurs apparaissent après une longue période de latence suggérant que d'autres événements oncogènes sont nécessaires. D'autre part des souris transgéniques totalement déficiente en gène P-53 développent tôt de nombreuses tumeurs (lymphomes en majorité) mais aucune tumeur pulmonaire (ou extra-pulmonaire de type neuro-endocrine) n'est constatée (63).

CBPC, délétion 3p et TSG putatifs

Caractéristiques de la délétion

Une délétion (del) d'une partie du bras court du chromosome 3 est constante dans les cellules de CBPC. L'étude caryotypique initiale de lignées cellulaires de CBPC et de tumeurs fraîches a retrouvé une del 3p(14-23) dans tous les cas étudiés (64). Cette anomalie, qui ne peut être due au hasard, n'était, en analyse caryotypique, pas retrouvée dans des lignées cellulaires de cancer bronchique d'autre type histologique. Pheng et al (64) ont alors émis l'hypothèse que la del 3p (14-23) était caractéristique du CBPC et qu'il y avait un lien de causalité entre cette délétion et la survenue d'un CBPC. Cette del 3p a été retrouvée depuis dans de nombreuses autres études caryotypiques de CBPC. Au début des études la fréquence de la del 3p avait été diversement appréciée à cause de la difficulté de l'analyse des caryotypes (tumeurs fréquemment aneuploïdes). L'étude de l'activité Aminoacylase 1 (enzyme codée par un gène localisé en 3p21) des lignées de CBPC montrait cependant une diminution fréquente, voir une disparition de cette activité enzymatique dans la plupart des cas (65). Cette situation est analogue à celle de la perte de l'activité estérase D dans le cas de la délétion 13q du rétinoblastome.

Les travaux utilisant la méthodologie des RFLP avec des sondes anonymes de locus du bras court du chromosome 3 ont précisé la situation et définitivement levé la controverse de la del 3p dans le CBPC. Dans tous les cas de CBPC étudiés on constate une perte d'hétérozygotie pour au moins un des RFLP de locus situés dans la région 3p (14-21) (39, 66-72). Dans les cas où l'analyse du tissu non tumoral n'a pas été effectuée on note une fréquence d'homozygotie tumorale pour ces mêmes RFLP

beaucoup plus élevée que celle attendue compte tenu de leur fréquence de distribution dans la population générale. Le nombre et la nature (tumeurs fraîches primitives avant tout traitement) des cas analysés par cette méthode permettent maintenant d'affirmer qu'il existe une délétion constante, précoce dans la tumorigenèse, touchant la région 3p (14-21) dans les CBPC. L'étendue exacte et la localisation fine de cette délétion commencent à être précisés. L'analyse caryotypique montre que le minimum constamment concerné est la région 3p(14-23). La compilation des différentes études par RFLP de cette région localise la plus petite région commune délétée en 3p21. L'étude la plus exhaustive (53 tumeurs analysées 19 RFLP étudiés) rapporte sans ambiguïté que la région distale (télomérique) à 3p21-1 fait partie du « minimum constamment délété » qui peut s'étendre jusqu'à 3p26 (71, 72). Dans une seule étude on retrouve une délétion exclusivement plus proximale que 3p21 (dans un cas sur six tumeurs analysées) (73). La limite « supérieure » (télomérique) de la délétion est variable. Elle ne dépasse pas souvent, en tous cas le locus *THRB/c-ERB-A2* (codant pour un récepteur aux hormones thyroïdiennes et localisé en 3p(22-24), qui après avoir été décrit comme constamment délété l'est en fait tout a fait inconstamment (74, 75). Certaines observations telle celle faite par Ibson (76) qui a décrit un cas de CBPC sans délétion mais avec un simple translocation 3p24 suggèrent que le TSG pourrait se situer à ce niveau. La synthèse des études permet en fait de penser : (i) qu'au sein de la très grande délétion 3p14-23 il pourrait y avoir plusieurs types de délétions impliquant des TSG différents (72, 26). (ii) qu'une délétion touchant la région 3p21-24 serait en tout état de cause la plus commune (Fig. 2).

Mécanismes

Le mécanisme de cette perte d'hétérozygotie 3p(14-21) n'est pas univoque : délétion interstitielle ou délétion terminale. La perte d'hétérozygotie par non disjonction chromosomique, suivie ou non de reduplication, est peu fréquente puisque pour les cas étudiés la perte d'hétérozygotie de locus situés sur le bras long du chromosome 3 est rare. Le point de cassure centromérique de la délétion (3p14) est souvent proche de celui d'un site fragile connu localisé en 3 p 14,2. Dans les cas étudiés le point de cassure de la délétion est plus proximal que celui de ce site fragile. Comme il a été démontré d'une part que la localisation des sites fragiles peut varier selon les tissus et d'autre part que les

fumeurs ont un site fragile 3p14.2 induit par le tabac il est tentant de penser que l'action des carcinogènes de la fumée de tabac facilite grandement la survenue de la délétion 3p14-21 via le site fragile. Un travail récent, mais réalisé alors que les patients ont arrêté de fumer, ne semble cependant pas aller dans ce sens (77). Par ailleurs on a constaté au niveau de l'ADN non tumoral des sujets ayant développé un CBPC une fréquence particulièrement élevée, par rapport aux sujets n'ayant pas développé un CBPC, d'un allèle d'un RFLP situé en 3p14 (66, 78). Parmi les multiples hypothèses reliant l'existence de ce RFLP et le risque de survenue d'un CBPC on peut retenir celle que ce RFLP témoigne d'une aptitude particulière à déléter cette région génique.

Gènes candidats

Les gènes connus pour se situer dans cette région et dont le mécanisme d'action du produit permettrait de suspecter une action de nature TSG (dénommés pour cette raison gènes candidats) sont :

– Le gène *PTPγ*

Une famille d'enzymes a activité tyrosine-phosphatase a été récemment caractérisée (79). Cette famille d'enzymes « protéine-phosphatase » (PTPs) présente un intérêt considérable en termes d'oncologie moléculaire. En effet leur action est de déphosphoryler un résidu tyrosine qui a été préalablement phosphorylé par une tyrosine-kinase. Il existe deux classes de PTPs. L'une correspond à de petites molécules solubles de localisation cytoplasmique, l'autre a des protéines trans-membranaires (RPTPs). On sait l'importance des protéines-tyrosines-kinases dans le contrôle positif de la multiplication cellulaire (revue en 80) ainsi que l'analogie, parfois l'identité, de ces enzymes avec des oncogènes. Il a même été proposé que tout gène dont le produit possédait une telle activité était potentiellement un oncogène (81). La découverte d'une famille d'enzyme dont l'action est exactement opposée à donc ouvert théoriquement le champ d'une nouvelle classe d'anti-oncogènes. C'est justement un gène, *PTPγ*, codant pour une de ces enzymes (de la classe des RPTPs) qui vient d'être localisé en 3p21(82). Si approximativement la moitié des tumeurs pulmonaires examinées ont une délétion d'un des allèles de *PTPγ*, aucune tumeur de type CBPC n'a pour l'instant été examinée. Une seule lignée de CBPC a été étudiée (lignée H69) ; elle possède une délétion de *PTPγ*. Des études complémentaires sont donc nécessaires avant de pouvoir affirmer que *PTPγ* est un des TSG du CBPC.

- Le gène *RARβ*

Isolé initialement à partir d'un hépatocarcinome et dénommé HAP (pour hepatoma) (83), il s'agit d'un deuxième récepteur à l'acide rétinoïque (84). En conséquence il a été rebaptisé récepteur β à l'acide rétinoïque (*RARβ*). Sa structure est celle des membres de la superfamille des récepteurs hormonaux nucléaires avec quatre domaines conservés : A, B, C (domaine de liaison à l'ADN), D, E (domaine de liaison à l'acide rétinoïque). Il code pour un protéine de 448 acides aminés de poids moléculaire prédit de 51 kd. L'action du *RARβ* est essentiellement celle d'un régulateur transcriptionnel. Après fixation de l'acide rétinoïque il est capable de se fixer à certaines séquence d'ADN. C'est cette fixation qui régule la transcription des gènes adjacents au site de fixation.

Le *RARβ* est exprimé dans les cellules du tissu épithélial pulmonaire. Le *RARβ* sous l'angle de la carcinogenèse serait plutôt considéré comme un proto-oncogène potentiel par analogie avec l'oncogène *erbA* dont il est très proche. Mais la diversité tant des mécanismes qu'il est susceptible de réguler, que de sa propre régulation de modificateur transcriptionnel (85) ne permettent pas d'écarter un rôle d'anti-oncogène. De fait c'est, une telle hypothèse qui commence à être envisagée (33), et ce d'autant plus que maintenant *erbA* est également considéré comme un anti-oncogène (33). Très récemment on a mis en évidence l'existence de messagers de taille anormale ou bien en quantité réduite par rapport au tissu pulmonaire sain dans des lignées et des tumeurs fraîches de CBPC (86). D'autre part des anomalies structurales majeures du gène ont été caractérisées en Southern Blot dans trois lignées de CBPC examinées (sur un total de 33). Dans ces conditions il est possible que le *RARβ* soit un des anti-oncogènes situé sur le bras court du chromosome 3. Un argument supplémentaire provient des études de transfection avec un gène *RARβ* normal de lignées de carcinome épidermoïde ayant une *del3p* impliquant le *RARβ*. On sait que ce type d'expérience, quand on peut observer une reversion du phénotype transformé, est le test « fonctionnel » permettant de définir un anti-oncogène. C'est effectivement ce que l'on observe tant en culture, que dans un modèle de xénotransplantation en souris athymique (87). Le *RARβ* serait alors le TSG commun au carcinomes épidermoïdes et au CBPC. Enfin il faut rappeler les effets, médiés par le *RARβ*, des dérivés de la vitamine A tant prophylactiques (prévention des seconds cancers pulmonaire chez les patients ayant eu un carcinome des VADS), que,

associés à l'interféron, thérapeutiques de carcinomes épidermoïdes. Même si le lien éventuel avec une action TSG du RAR β n'est absolument pas faite et que les dérivés de la Vitamine A ont, dans ces indications, de telles actions par d'autres voies, le fait mérite d'être signalé (88a).

Région 3p21 distale, gène « D8 » homologue d'une enzyme du système ubiquitine

Très récemment une région de 2 mégabases située en 3p21 distal (3p21-22), porteuse d'une gène suppresseur de tumeur vient d'être isolée par technique d'hybride somatique interspécifiques (la technique consiste à transfecter des cellules malignes avec une portion du chromosome trois sélectionnée par hybrides somatiques, à les injecter à des souris athymiques, puis à observer une diminution de la tumorigénicité). Cette région du chromosome 3p porteuse de cette activité TSG est située en 3p21-22 (88b). Cette région dont la transfection dans des cellules transformées est capable de réverser le phénotype transformé, ne contient pas, en tous cas, le RAR β . La présence du gène PTP γ n'a pas été testée. Il se trouve que c'est justement dans cette région 3p21 distale qu'une équipe vient de cloner un gène dont l'expression est quasi absente de la lignée de CBPC H69 (Buys CH : données non publiées). La séquence de ce gène appelé pour l'instant « D8 » révèle une très grande homologie de séquence avec un gène codant pour une enzyme du système ubiquitine. L'ubiquitine est impliquée probablement dans les phénomènes de réparation de l'ADN, du contrôle du cycle cellulaire, et de condensation/décondensation de l'ADN.

Signification diagnostique

La sensibilité diagnostique de la del 3p dans le cas du CBPC est de 100 % : aucune tumeur bronchique de type CBPC n'en est dépourvue. Sa spécificité est de l'ordre de 50 à 80 %. En effet de 20 % à 50 % de tumeurs broncho-pulmonaires d'autre type histologique ont également une perte d'hétérozygotie de la région 3p (14-21) (89), ce qui peut être un argument en faveur de l'origine cellulaire commune des cancers bronchiques. A l'inverse, des tumeurs de type histologique anaplasique à petites cellules ayant des caractéristiques neuro-endocrine, mais d'origine extra-pulmonaire, n'ont pas la del 3p (14-21) (90, 67, Tableau II). Ceci pose la question de la nature du lien spécifique entre cette délétion, les carcinogènes aériens, et la capacité des cellules

bronchiques à faire cette délétion (structure chromatinienne de la région et rôle des gènes de cette région dans la physiologie du tissu pulmonaire).

Physiopathologie

Le mécanisme par lequel la del3p (14-21) participe à la tumorigenèse reste pour l'instant hypothétique. On a vu qu'elle pourrait démasquer l'existence d'un allèle muté (récessif) sur le locus restant selon le modèle classique des anti-oncogènes. Cependant d'autres mécanismes comme l'activation ou l'inactivation, par le changement d'environnement régulateur (effet de position), d'un gène adjacent à la délétion sont également possibles. La variabilité importante de la taille de la délétion invite plutôt à penser que le ou les gènes en cause sont dans la région délétée donc à privilégier l'hypothèse « anti-oncogène ». Les événements se succéderaient alors selon la séquence proposée par Knudson : une mutation inactivatrice (somatique acquise ou éventuellement transmise héréditairement) serait présente sur l'un des allèles de l'anti-oncogène. L'action de carcinogènes provoquerait (avec ou sans susceptibilité transmise) la délétion de l'allèle non muté fonctionnel aboutissant à la disparition complète du produit du gène dans la cellule. En l'absence de sa caractérisation, de son clonage et de son séquençage la fonction (régulation du cycle cellulaire, rôle dans la stabilité chromosomique, rôle dans la différenciation) de cet anti-oncogène restent putatives. Si un tel anti-oncogène était finalement caractérisé on pourrait espérer reverser le phénotype transformé in vitro en réintroduisant dans la cellule soit sa séquence codante soit son produit protéique lui-même. D'autre part la détection de sujets, s'ils existent, ayant un allèle muté constitutionnellement permettrait la caractérisation de sujets à haut risque de développer un CBPC.

Remarques concernant les TSG et le CBPC

Il apparaît donc que la perte d'au moins trois anti-oncogènes soit un événement précoce et constant dans la tumorigenèse du CBPC. Le ou les anti-oncogènes putatifs situés en 3p seraient en cause dans tous les cas. L'inactivation de RB1 et TP53 est également quasi constante. Si un tel tableau d'inactivation de TSG peut sembler impressionnant, il n'est pas exclusif au CBPC. Dans plusieurs autres tumeurs (sein, colon par exemple) la perte simultanée de plusieurs TSG (soit prouvés tels les

TSG : MCC et DCC dans le colon, soit suspectés sur des pertes récurrentes d'hétérozygotie) a été constatée. Le cas du CBPC illustre bien en fait une oncogenèse par paliers durant laquelle il y a tout au long du processus une sélection continue des cellules ayant subi des événements géniques tels la perte de TSG. Cependant le CBPC se distingue de ce point de vue de tous les autres types histologiques de cancer bronchique d'une part mais aussi des tumeurs de type petite cellules non bronchiques (Tableau II). Cette situation doit être envisagée sous deux angles :

Nature des événements entraînant de telles mutations de TSG

Si en épidémiologie classique le tabac est le facteur principal il semble bien que l'épidémiologie moléculaire apporte des arguments supplémentaires, tant pour la nature induite par le tabac, que pour la précocité de l'altération des TSG. On a pu récemment noter que les zones de dysplasie bronchique proche de la tumeur chez des fumeurs ayant un cancer bronchique possèdent des altérations du locus 3p dans tous les cas étudiés (6/6) et des mutations du gène TP53 (5/6 cas), les dysplasies bronchiques de fumeurs n'ayant pas de cancer bronchique ont des altérations de 3p systématiques (3/3) et de P-53 deux fois sur trois (91a). De plus les anomalies de 3p semblent clonales entre dysplasie et cancer. Il existe un lien spécifique entre ces altérations, le tabac et l'épithélium bronchique cible : dans les cancers de la vessie ou le tabac est un carcinogène reconnu on retrouve, d'un point de vue mutationnel, d'une part des altération des gènes ras qu'on ne retrouve quasi jamais dans le CBPC d'autre part beaucoup moins souvent des altérations de TP53 et RB1. De plus les tumeurs à petites cellules non bronchiques (pour lesquelles le tabac n'est pas connu comme un facteur de risque) n'ont pas la del 3p. Autrement dit l'implication de tel ou tel TSG ne serait pas due au hasard et serait liée à la physiologie du tissu et de la cellule cible. Un argument dans ce sens serait d'observer une corrélation entre la del 3p, des anomalies de TP53 et/ ou RB1 et la présence d'éléments de différenciation neuro-endocrines (NSE, granules neuro-sécrétoires, expression de leu 7...) pour les autres types de cancer bronchique (épidermoïdes, grandes cellules). Si certaines observations permettent de suspecter une telle relation, aucun travail systématique ne permet à ce jour de conclure sur ce point. Au niveau des gènes eux-mêmes à une multiplicité de carcinogènes contenus dans le tabac pourrait correspondre un multiplicité de cibles (spectre de mutation dans les gènes). A cet égard le tableau des mutations dans le CBPC est

intéressant. L'épidémiologie moléculaire montre qu'un carcinogène donné entraîne semble-t-il des mutations précises et assez reproductibles. Ainsi l'aflatoxine entraîne assez spécifiquement des mutations du codon 249 de TP53. Si l'hypothèse de spécificité mutationnelle d'un carcinogène est valide il faut admettre que la multiplicité des anomalies constatées au niveau des TSG dans le CBPC correspond à une multiplicité de carcinogènes. De fait l'ouverture de l'arbre respiratoire sur le milieu extérieur permet une exposition non sélective à de multiples carcinogènes aériens, d'autre part cette hypothèse cadre parfaitement avec la multiplicité des carcinogènes de la fumée du tabac.

Conséquences de telles mutations

Aucune tumeur solide de l'adulte autre que le CBPC ne présente simultanément, et de façon constante, une inactivation de TP53, de RB1, et la del 3p. Si l'on a envisagé comment le CBPC pouvait présenter un tel tableau ses conséquences ne sont pas évaluables. Il n'est pas impossible cependant que la perte d'activité de trois anti-oncogènes ne soit un facteur intervenant dans le très mauvais pronostic, la très haute agressivité clinique (temps de doublement clinique court et un potentiel métastatique élevé) de cette tumeur. De fait dans plusieurs types de tumeurs des anomalies de tel ou tel TSG possèdent une valeur pronostique. Par exemple les sarcomes et les cancers de vessie dont la fonction RB est altérée ont un bien moins bon pronostic que les autres (91b, 91c). Les tumeurs du col utérin à P-53 mutée semblent particulièrement agressives (91d).

Ainsi le tableau si particulier de perte de TSG dans le CBPC s'expliquerait par la nature de la cellule transformée (cellule située dans la muqueuse bronchique et engagée dans une voie de différenciation neuro-endocrine) et pourrait être responsable en partie du comportement biologique particulier de cette tumeur.

Oncogènes et CBPC

L'analyse cytogénétique de lignées de CBPC a montré, l'existence de structures caractéristiques d'amplification génique : chromosomes double minutes (DM) et régions HSR (Homogenous staining régions). On s'est demandé si ces amplifications géniques ne concernaient pas des proto-oncogènes. Effectivement certains proto-oncogènes

(principalement des membres de la famille Myc) sont amplifiés et hyperexprimés dans des lignées ou des tumeurs fraîches de CBPC. Parfois ces proto-oncogènes sont surexprimés sans être amplifiés. Les études sont hétérogènes, (matériel étudié : lignées dérivées de tumeurs primaires ou métastatiques, tumeurs fraîches primaires ou métastatiques, réalisation d'une chimiothérapie : avant l'établissement de la lignée ou l'analyse du tissu tumoral, méthodologie pour mettre en évidence l'amplification (southern blot, dot blot), critères de l'amplification : contrôles de duplications chromosomiques, contrôle de la ploïdie, contrôle de la localisation dans les régions HSR par hybridation in situ). Le nombre de cas analysés reste pour l'instant assez faible. L'hétérogénéité méthodologique des études rend difficile une interprétation globale de leurs résultats. Le moment et le rôle exact de l' amplification et de l'activation de tel ou tel proto-oncogène dans l'initiation ou l'évolution de la tumeur sont impossibles à affirmer. Il est également délicat d'affirmer, pour l'instant, que l'amplification de tel ou tel proto-oncogène possède une valeur pronostique.

Famille MYC

De nombreuses anomalies concernant des membres (c-myc, N-myc, L-myc) de la famille Myc ont été décrites dans les CBPC. Quand un membre de la famille Myc est amplifié ou sur-exprimé dans une cellule de CBPC les autres ne le sont pas. La signification de ce fait reste encore inconnue. Elle pourrait faire intervenir une régulation croisée de l'expression des membres de la famille Myc.

C-myc

Localisé en 8q24 c-myc est le premier membre de la famille Myc à avoir été retrouvé amplifié dans des lignées de CBPC (92).

– Amplification

Le niveau de l'amplification dans les lignées varie de 4 à 80 et environ 40 % des lignées possèdent une amplification de c-myc. L'étude de tumeurs fraîches primitives et métastatiques (93-95) retrouve une fréquence d'amplification moindre (entre 10 et 20 %). Les données des études ne permettent pas de distinguer clairement le facteur expliquant cette différence : sélection par la mise en culture ou par la

chimiothérapie. Lorsque c-myc est amplifié dans les métastases il est également retrouvé amplifié, grossièrement au même niveau, dans la tumeur primitive suggérant que l'amplification de c-myc n'est pas un événement tardif dans la progression tumorale. L'assez faible proportion de tumeurs primitives possédant une amplification de c-myc autorise également à penser que l'amplification de c-myc n'est pas un événement indispensable à la transformation. Dans les lignées de CBPC quand c-myc est amplifié il est sur-exprimé mais des cas de surexpression sans amplification ont été notés. L'activation de c-myc peut donc survenir, dans le CBPC, par d'autres mécanismes que l'amplification.

– *Valeur pronostique de l'amplification de c-myc*

L'amplification préférentielle de c-myc dans les lignées variantes qui ont des caractéristiques phénotypiques de plus grande agressivité (haute capacité clonogène, diminution des besoins en facteurs de croissance, temps de doublement plus court, croissance chez les souris athymiques) et l'acquisition d'un phénotype agressif des lignées classiques après transfection et expression d'un gène c-myc (16) soulève la question de la valeur pronostique, dans les tumeurs fraîches, de l'amplification de c-myc. Les résultats sont peu probants. Un travail (96) montre que l'amplification de c-myc dans les lignées établies à partir du matériel tumoral des patients en rechute possède une valeur pronostique. Dans ce groupe de patients la possibilité d'établir une lignée est associée à une survie plus courte, survie encore plus courte si c-myc est amplifié dans la lignée. Pour l'instant il est impossible d'assigner à l'amplification de c-myc une valeur pronostique certaine. Cependant les travaux réalisés in vitro suggèrent très fortement que la surexpression de c-myc confère un phénotype particulièrement agressif aux cellules de CBPC. Ce phénomène n'est pas restreint au CBPC puisque des tumeurs bronchiques d'autre type histologique possédant une amplification de c-myc sont aussi plus facilement transplantables chez les souris athymiques (97).

N-myc

Caractérisé à partir d'un neuroblastome son activation de proto-oncogène en oncogène ne semble liée qu'à son amplification et sa surexpression. Physiologiquement N-myc n'est exprimé que dans certains tissus embryonnaires notamment le tissu nerveux. Dans les neuroblastomes son amplification, corrélée au stade de la tumeur, possède une forte valeur pronostique.

– Amplification

N-myc a été retrouvé amplifié (niveau de 5 à 150) dans certaines lignées de CBPC (variantes et classiques) et dans des tumeurs fraîches primitives et métastatiques (93, 94, 96, 98, 99). Dans ce cas la fréquence de l'amplification de N-myc n'est que de 10 à 25 %. L'amplification de N-myc dans le CBPC est un des arguments en faveur de l'origine neurale de ces tumeurs. Quand N-myc est amplifié dans la tumeur primitive il est retrouvé amplifié dans les métastases, et inversement si il n'est pas amplifié dans les métastases il n'est pas amplifié dans la tumeur primitive. Il semble donc que l'amplification de N-myc soit un événement assez précoce dans l'histoire de la tumeur. En étudiant des tumeurs fraîches on ne note pas d'amplification de N-myc après chimiothérapie alors qu'en étudiant des lignées dérivées il semble que N-myc soit plus souvent retrouvé amplifié lorsque les lignées sont établies après chimiothérapie. Il est possible cependant que les cultures ne sélectionnent que les clones ayant une amplification de N-myc. L'amplification de N-myc dans les lignées est stable mais on peut penser que la culture maintient une pression de sélection (dont la nature n'est pas connue) vis à vis de l'amplification de N-myc. A cet égard l'observation exceptionnelle de Noguchi, d'une amplification de N-myc dans une métastase de rechute, après chimiothérapie, alors que la tumeur initiale n'avait pas d'amplification mais que la rechute au site tumoral initial possédait l'amplification, même si elle ne permet pas de faire la différence entre amplification secondaire à la progression tumorale et amplification secondaire à la chimiothérapie, est très intéressante (94).

– Expression

L'amplification de N-myc s'accompagne toujours d'une augmentation de sa transcription. Dans un cas étudié l'ARNm de N-myc est retrouvé en abondance alors que le gène n'est pas amplifié (99). Deux études en hybridation in situ confirment la valeur des constations faites en Northern blot et l'absence de co-expression dans une même cellule de CBPC de c, L, et N-myc (100, 101). Une de ces études corrèle, sur un petit nombre de cas, l'expression de N-myc, la chimio-résistance et le pronostic péjoratif (100).

L-myc

Ce troisième membre de la famille Myc a été identifié grâce à son homologie de séquence avec c-myc et N-myc dans une lignée de CBPC (L

pour Lung) (102). Il est localisé chez l'homme en 1p32. A la différence de c-myc, mais comme N-myc, L-myc n'est pas exprimé de façon ubiquitaire dans les tissus adultes. Son expression est restreinte à certains tissus embryonnaires (cerveau, glandes surrénales, et poumon), et au tissu pulmonaire adulte.

– *Amplification*

L'étude des lignées de CBPC montre qu'il est amplifié dans 30 % des cas d'un niveau de 10 à 20 fois. Il est également amplifié dans les tumeurs fraîches mais avec une fréquence moindre : 5 à 10 %, plus fréquemment cependant lorsque les tumeurs proviennent de patients en rechute. L'amplification s'accompagne toujours d'une surexpression mais L-myc peut être sur-exprimé sans être amplifié. L'amplification de L-myc dans une lignée de CBPC augmente sa xénotransplantabilité (97).

– *Lien avec les capacités métastatiques*

L'APC, à la différence des autres carcinomes bronchiques, est une tumeur quasi-constamment métastatique. L-myc possède un RFLP EcoR1 bi-allélique générant des bandes de 6,6 (S) et 10 (L) Kb. Les deux allèles peuvent être indifféremment amplifiés. Il existe une corrélation, pour l'ensemble des cancers bronchiques, entre la possession (au niveau somatique) d'un allèle S et la présence de métastases (103). Cinq cas de CBPC seulement ont été analysés mais aucun des patients n'avait le génotype LL. Le mécanisme de cette relation n'est pas connu (responsabilité directe d'un des allèles de L-myc, liaison avec un gène proche?).

D'autre part dans certaines tumeurs le défaut d'expression des antigènes de classe I du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) a été relié aux capacités métastatiques (104). La non expression des molécules HLA de classe I, nécessaires à l'activité immune des lymphocytes T cytotoxiques (CTL) et peut être NK, faciliterait ainsi la dissémination métastatique. Les lignées de CBPC expriment très peu de molécules de classe I (105). Dans les neuroblastomes l'amplification de N-myc est corrélée à la diminution de la transcription des gènes de classe I du CMH, comme le montrent les expériences de transfection de cellules de neuroblastomes de rat par N-myc (106). Dans le cas du mélanome malin la transfection de cellules par c-myc entraîne une diminution de l'expression des molécules de classe I du CMH (107). Aucun travail sur ce sujet n' a été réalisé dans le CBPC mais l'extraordinaire potentiel métastatique de cette tumeur pourrait être

dû pour partie, au défaut d'expression d'antigènes de classe I. Celui-ci pourrait relever à la fois d'une délétion des gènes codant pour les Interférons (dont certains sont localisés sur le chromosome 9 en une région assez souvent délétée dans le CBPC) et à la fois à une hyper-expression d'un des membre de la famille Myc.

Liens entre l'augmentation de l'expression des membres de la famille Myc et les pertes d'anti-oncogènes

Dans le CBPC ils sont obscurs. En ce qui concerne N-myc on sait que dans tous les rétinoblastomes il existe une augmentation de l'expression de N-myc et que dans les neuroblastomes, où la perte d'activité d'un anti-oncogène probable situé sur le bras court du chromosome (1p(36,1-36,3)) est fréquente, N-myc est souvent amplifié. Dans le rétinoblastome on a fait l'hypothèse que RB1 participait au contrôle de l'expression de N-myc mais en fait l'inactivation de RB1 et l'augmentation d'expression de N-myc semblent indépendantes (108). Par contre dans le cas du neuroblastome où certaines tumeurs seulement ont une amplification de N-myc (situation proche du CBPC) la perte d'hétérozygotie 1p paraît être liée à l'amplification de N-myc (109). Pour c-myc on a noté que dans le cancer du sein, où une délétion tumorale 3p existe dans 30 % des cas, l'amplification de c-myc est beaucoup plus fréquente en cas de délétion 3p qu'en son absence (110).

L'interprétation à donner aux anomalies de c, N, et L-myc retrouvées dans les lignées et les tumeurs fraîches de CBPC n'est pas claire. Globalement une anomalie (amplification, surexpression, réarrangement) d'un de ces trois proto-oncogènes est retrouvée dans 25 à 50 % des lignées et 10 à 20 % des tumeurs fraîches. On peut considérer qu'une amplification est plus fréquemment retrouvée après chimiothérapie (et est peut être d'ailleurs dépendante du type de chimiothérapie(26,95)). Ces anomalies décrites dans le CBPC sont retrouvées, avec des fréquences moindres cependant, dans les autres types de cancers bronchiques. Il n'y a donc pas de spécificité totale de ces anomalies pour le CBPC. L'amplification ou la surexpression d'un gène de la famille Myc bien que relativement précoce, n'est pas un événement capital dans la tumorigenèse du CBPC mais elle peut contribuer à la progression tumorale, conférer un avantage sélectif, et participer à un comportement plus agressif comme le montrent*(i)*les résultats de transfection des lignées classiques,*(ii)*la valeur pronostique

de l'amplification retrouvée par certains (94, 96), (iii) la sélection probable par la chimiothérapie, constatée lors des rechutes, de clones possédant ces anomalies. La relation entre la capacité d'établir une lignée à partir d'un prélèvement, la valeur pronostique d'un tel établissement de lignée et la présence d'une amplification d'un membre de la famille Myc n'a pas été étudiée spécifiquement. L'étude de Johnson (96) laisse penser qu'il existe une relation entre les deux et que la valeur pronostique attribuée tantôt à l'un ou à l'autre, ne relève en fait que d'un mécanisme unique. Un exemple des limites de l'interprétation à donner de ces anomalies est illustrée par le suivi longitudinal de prélèvements d'un même patient. Les cellules d'un ganglion métastatique possédaient une amplification de N-myc avant tout traitement. Lors d'une rechute, après la rémission complète, la biopsie de la tumeur primitive montrait une amplification de c-myc (111).

Autres proto-oncogènes (raf, myb)

L'activation d'autres proto-oncogènes a été notée, occasionnellement dans des lignées de CBPC. Une surexpression de l'oncogène nucléaire Myb a été constatée (112a).

De par sa localisation en 3p25 située parfois en bordure de la délétion 3p ou inclus dedans en cas de délétion terminale une dérégulation de l'expression de l'oncogène c-raf1 est possible. Le produit de c-raf1 est une sérine thréonine kinase activée lors de l'action de nombreux facteurs de croissance. Le substrat de c-raf1, impliqué dans le signal mitogénique, vient d'être identifié : il s'agit d'une MAP (mitogen activated protein) kinase kinase (112b). Une expression plus élevée de ce proto-oncogène dans les lignées variantes et classiques de CBPC a été constatée par rapport aux cellules épithéliales bronchiques normales (70). La transfection simultanée par c-myc et c-raf1 de lignées bronchiques épithéliales normales, immortalisée par T de SV40, leur fait acquérir la morphologie du type « grandes cellules » et leur permet de devenir tumorigènes chez la souris athymique (29).

Facteurs de croissance et leurs récepteurs

Les lignées de CBPC produisent et sécrètent de très nombreux peptides. Il en est probablement de même *in vivo* ou plusieurs peptides sécrétés sont responsables de syndromes paranéoplasiques. Certains des peptides ainsi produits sont des facteurs de croissance (FCX). Pour plusieurs des peptides sécrétés par les cellules de CBPC, les cellules sécrétrices possèdent elles mêmes des récepteurs spécifiques au facteur qu'elles produisent. L'interaction du FCX avec son récepteur induit une réponse cellulaire, le plus souvent proliférative (notion d'autocrinie). Parmi la douzaine (au moins) de peptides sécrétés par les cellules de CBPC, deux ont un mode d'action autocrin démontré. Ils font l'objet d'investigations thérapeutiques. Il s'agit du GRP et de l'Insulin-like Growth Factor 1 (IGF-1). Il existe de nombreux autres facteurs de croissance, jusqu'ici non caractérisés, fonctionnant de façon autocrine ou paracrine dans le CBPC. En effet le milieu de culture de lignées de CBPC dont on a neutralisé l'IGF1 et le GRP reste mitogène vis à vis des mêmes lignées (ou bien d'autres) de CBPC cultivées sans sérum.

Le GRP est un peptide de 27 acides aminés. Il n'est pas produit par les cellules épithéliales bronchiques (sauf par quelques cellules neuro-endocrines). Sa production dans le CBPC peut donc être considérée comme ectopique. Le GRP est produit *in vitro* par des lignées de CBPC qui, de plus, expriment à leur surface des récepteurs de haute affinité pour le GRP (113, 114). L'analyse de sa transcription dans les tumeurs montre que le gène codant pour le pro-GRP est transcrit dans toutes les tumeurs examinées. Cependant au sein d'une tumeur toutes les cellules ne transcrivent pas le gène (possibilité de paracrinie intra-tumorale) (115). le GRP est mitogène pour les cellules épithéliales bronchiques normales, mais aussi pour les cellules de CBPC dont il stimule la croissance (116, 117). Cette stimulation de croissance est inhibée en culture *in vitro*, mais aussi dans un modèle de xénogreffe murin, de façon dose-dépendante par un anticorps anti-GRP. Le récepteur de haute affinité du GRP (Rc GRP), dont le clonage vient d'être réalisé, semble être un transducteur de signal utilisant la voie de transduction indirecte (couplage du récepteur à une protéine G, activation de la phospholipase C puis de protéines kinases aboutissant à la mobilisation du calcium intracellulaire). Le système autocrin GRP/Rc GRP dans le CBPC est donc bien défini. De plus des taux élevés de GRP

ont été retrouvés dans le liquide de lavage broncho-alvéolaire de sujets fumeurs indemnes de cancer (118), et l'on a pu mettre en évidence des taux sériques élevés de GRP circulant chez des patients atteints de CBPC. le GRP sérique (très peu stable et donc de dosage délicat) pourrait peut être servir de marqueur tumoral (119).

Compte tenu de toutes ces données le GRP a été, en ce qui concerne le CBPC, le premier facteur de croissance sur lequel des tentatives thérapeutiques ont été développées. Plusieurs approches sont testées : anticorps anti-GRP dont le site de reconnaissance est dirigé contre la partie carboxyterminale (ce qui masque la partie bioactive permettant la fixation au Rc GRP (120, 121), analogues peptidiques bloquant le Rc GRP sans entraîner l'activation du récepteur (antagonistes). *In vitro* de tels peptides inhibent de façon dose-dépendante la croissance de cellules de CBPC (122, 123).

L'IGF1 (et probablement l'IGF2 (124)) est également un FCX important du CBPC. A la différence du GRP, l'IGF1 est normalement produit par les cellules épithéliales bronchiques. les lignées de CBPC tant de type classique que variantes produisent de l'IGF1 (125-127). Il semble bien que cette production soit anormalement élevée puisque les taux intra-tumoraux d'IGF1 sont plus élevés que dans le tissu sain(128). Les cellules de CBPC expriment des Rc à l'IGF1 dont la régulation négative habituelle est probablement altérée. La croissance *in vitro* de lignées de CBPC est augmentée par l'IGF1 ; ce phénomène est inhibé de façon dose-dépendante par des anticorps anti-IGF1 (127). Toutes les données expérimentales concordent donc pour penser que l'IG1 est un facteur de croissance autocrine du CBPC. Au niveau thérapeutique on ne possède pour l'instant qu'une façon de jouer sur l'IGF1 : les analogues de la somatostatine. La somatostatine est un peptide hypothalamique qui contrôle négativement, de façon physiologique, la sécrétion de GH hypophysaire et donc la production endocrine de l'IGF1 hépatique. L'administration de somatostatine, ou d'analogues, permet d'abaisser l'IGF1 endocrine. De plus la somatostatine, où ses analogues, possède par elle-même un effet cytostatique sur les cellules de CBPC qui possèdent des récepteurs pour cette hormone (129, 130). En fait, concernant la somatostatine et l'IGF1 les données expérimentales sont encore peu claires : par exemple plusieurs lignes de CBPC produisant de l'IGF1 cultivées en présence de somatostatine n'ont pas de diminution de leur index mitotique, alors qu'en modèle de xénogreffe murin la

somatostatine entraîne indiscutablement une diminution de croissance des tumeurs greffée, particulièrement quand elle est administrée en péri-tumoral (131). Quelques essais préliminaires ont eu lieu chez l'homme. Il est encore trop tôt pour conclure.

De nombreux autres facteurs de croissance (le plus souvent des neuropeptides), mais à la différence de l'IGF1 et du GRP non produits par les cellules de CBCPC, peuvent stimuler la croissance du CBPC : la bradykinine, la neurotensine, la cholecystokinine, la vasopressine par exemple (132). A l'inverse, des substances produites par les cellules de CBPC (ACTH, calcitonine, substance P) n'ont pas d'effet stimulateur de croissance. Il a été également mis en évidence dans plusieurs lignées de cellules de CBPC des récepteurs aux androgènes (testostérone notamment) ainsi qu'une activité 5α réductase permettant la production de dihydrotestostérone. Une action mitogène de la testostérone, antagonisée par le flutamide, a été observée vis-à-vis de ces lignées (133). Cette observation pourrait expliquer la survie plus courte des patients de sexe masculin. Enfin des récepteurs aux opioïdes (type μ , δ et κ) et à la nicotine ont été mis en évidence à la surface des cellules de CBPC qui produisent d'ailleurs plusieurs peptides opioïdes (β endorphine, dynorphine). Ces peptides opioïdes ont un effet inhibiteur de croissance des lignées (boucle autocrine négative). De façon tout à fait intéressante, et perverse, cet effet inhibiteur de croissance disparaît si de la nicotine est adjointe et ce à des doses équivalentes à celles des taux sériques observés chez les fumeurs (134).

Le dernier point à mentionner concernant les FCX et le CBPC est celui des récepteurs de facteurs de croissance hématopoïétiques. Plusieurs lignées de CBPC expriment des récepteurs au GM-CSF et au G-CSF (135, 136). Jamais il n'a été montré que les lignées de CBPC produisaient de tels facteurs. Le CBPC étant très chimio sensible et l'effet dose y ayant été bien documenté une des tendances actuelles est à l'intensification des traitements. Dans ce contexte l'usage de facteurs de croissance hématopoïétique, qui permet d'éviter les retards thérapeutiques dus à une mauvaise reconstitution hématologique, est très intéressant. Cet usage permet de garder une intensité relative de dose élevée. Se pose alors la question d'une éventuelle stimulation de croissance des cellules par les facteurs utilisés et du rapport bénéfice de l'intensification/effet stimulant de croissance potentiel. En fait le problème est plus théorique que pratique : en ce qui concerne le GM-CSF il a par exemple été montré

que celui-ci *in vitro* pouvait même être inhibiteur de croissance (137), en ce qui concerne le G-CSF plusieurs essais chez l'homme n'ont montré aucune différence en termes de survie entre les patients en recevant par rapport à ceux n'en recevant pas (138).

Remarques concernant les FCX et le CBPC

De façon générale l'approche thérapeutique consistant à jouer sur des boucles autocrines et paracrines de facteurs de croissance se heurte dans le CBPC à deux écueils :

Le premier est qu'il existe un grand nombre de facteurs de croissance différents impliqués. Interrompre une boucle n'a donc qu'un effet relativement modeste, le problème se compliquant encore puisqu'il semble bien que l'action d'un FCX puisse entraîner, en sus de son effet mitogène propre, la synthèse et le relargage d'autres FCX (139). Une solution pourrait être d'utiliser une substance agissant sur une voie commune d'action de plusieurs FCX, où sur plusieurs types de récepteurs. Un analogue de la substance P (I'Arg^6 , $\text{DTRP}^{79}\text{MePhe}^8$) est effectivement capable de bloquer l'effet mitogène induit par plusieurs FCX différents (140).

Le deuxième écueil est qu'une intervention thérapeutique sur un ou plusieurs FCX ne peut espérer qu'avoir un effet cytostatique et en aucun cas cytolytique. Ce type de traitement ne peut donc s'adresser qu'à des situations soit de prévention, soit où la masse tumorale est très faible (thérapie adjuvante).

Si l'on essaie de résumer le rôle des FCX et de leurs récepteurs dans la genèse et la maintient de la transformation de la cellule de CBPC on peut considérer de façon simpliste que le tabac (ou tout autre état inflammatoire ou d'agression du parenchyme broncho-pulmonaire) induit une hypersécrétion de différents FCX (118, 141). Ceux-ci entraînent à la fois une expansion polyclonale des cellules de l'épithélium bronchique, qui favorise statistiquement par le nombre accru de cellules « cibles » et par l'activité mitotique la probabilité de mutations, et à la fois une pérennisation de l'agression créant un cercle vicieux (142). Une fois différents événements géniques, immortalisants puis transformants, accumulés au niveau d'un clone cellulaire les cellules conservent (et sont peut être sélectionnées de cette manière) un fonctionnement autocrin et paracrine vis à vis de certains FCX dont elles tirent avantage pour leur croissance. Si, à ce jour, aucun rôle

transformant *per se* d'un FCX n'a été documenté dans le CBPC il semble néanmoins théoriquement possible que l'IGF1 puisse participer directement à la transformation(143).

Chimiorésistance

Le CBPC est une tumeur initialement chimiosensible qui devient assez rapidement chimiorésistante. En dépit de sa chimiosensibilité initiale elle n'est actuellement pas chimio-curable. Les investigations concernant les phénomènes de chimiorésistance dans le CBPC sont assez décevantes. Initialement il avait été considéré que l'hyperexpression du gène MDR1 (gène la glycoprotéine transmembranaire gpP170 responsable de l'extrusion cellulaire accélérée des drogues cytotoxiques) n'était pas responsable de la chimiorésistance dans le CBPC. une hyperexpression n'était pas trouvé, il n'y avait pas de relation entre l'expression de MDR1 et la chimiosensibilité *in vitro* à diverse drogues (dont certaines pGP dépendantes) ni avec la réponse clinique à la chimiothérapie ni enfin avec l'existence préalable de chimiothérapie (144). Une autre étude rétrospective, utilisant une méthodologie différente (PCR) retrouve, elle, une corrélation entre le niveau d'expression de MDR1 et la chimiorésistance. Cependant le seuil d'expression de MDR1 pour lequel on observe une chimiorésistance reste très bas (145). Il est en fait très probable que l'hyperexpression de MDR1 ne soit pas le mécanisme expliquant la chimiorésistance acquise des CBPC. Le fait nouveau est que très récemment, à partir de la lignée de CBPC résistante à l'adriamycine (H69R), une équipe canadienne a isolé un gène qui est 200 fois plus exprimé dans cette lignée que dans la lignée parentale sensible à l'adriamycine. Ce gène(appelé MRP), localisé sur le chromosome 16 bande p13.1, code pour une protéine transmembranaire liant l'ATP (ATP binding cassette). Ce type de protéine est de la même famille que pGP. Il ne semble pas cependant que le produit de MRP agisse en extrudant les drogues cytotoxiques hors de la cellule. Il est amplifié dans la lignée H69. La disparition de son amplification est corrélée avec la réapparition d'une chimiosensibilité à l'adriamycine. A ce jour aucune autre lignée de CBPC n'a été testée. Il est possible que l'amplification de ce gène puisse expliquer la chimiorésistance du CBPC (146).

Proposition de modèle de tumorigénèse du CBPC

Sur les bases biologiques exposées on peut proposer maintenant un modèle de la genèse et de la progression du CBPC (147).

Le tabac, facteur causal principal jouerait un double rôle. En entraînant la sécrétion par l'épithélium bronchique de facteurs de croissance qui fonctionnent de manière autocrine et paracrine et qui sont habituellement impliqués dans le développement normal du poumon le tabac faciliterait la survenue de mutations mitotiques. Sans nécessairement contribuer directement à la transformation cellulaire ce fonctionnement autocrin conférerait également un avantage sélectif aux cellules subissant des événements géniques transformants ou immortalisants. Les agents procarcinogènes et carcinogènes contenus dans la fumée du tabac, dont le niveau de production pourrait être en partie génétiquement déterminé, contribueraient aussi à l'accumulation de mutations portant à la fois sur des anti-oncogènes (RB1, TP53 et au moins un troisième anti-oncogène putatif situé sur le bras court du chromosome 3) et sur des proto-oncogènes (principalement de la famille Myc). Il y a peut être là aussi la possibilité de détecter des sujets à risque de développer un CBPC, le rôle d'une hémizygotie génétiquement transmise d'un de ces anti-oncogènes restant à évaluer. Les proto-oncogènes activés sont principalement ceux de la famille myc. Leur activation pourrait correspondre à l'apparition de clones cellulaires au comportement agressif indépendants de facteurs de croissance, chimiorésistants et plus métastasians. Le CBPC se distingue des autres tumeurs malignes bronchiques par un tableau assez caractéristique de perte d'anti-oncogènes et d'activation de proto-oncogènes. Les liens avec l'origine et les propriétés neuro-endocrines de cette tumeur et ce tableau caractéristique sont en train d'être précisés et contribueront à une meilleure compréhension des relations entre les différents types de tumeurs bronchiques. De ces connaissances biologiques découlent à la fois des applications thérapeutiques en cours de réalisation (blocage de boucle autocrine par des neuropeptides antagonistes et des anticorps anti-GRP) ou potentielles (portant sur les produits des anti-oncogènes) et des applications possibles de prévention orientée par le dépistage de sujets à haut risque.

Références

1. MORABIA A, WINDER EL. Cigarette smoking and lung cancer cell types. *Cancer* 1991;68:2074-8.
2. LYNCH HT, KIMBERLING WJ, MARKVICKA SE, et al. Genetics and smoking-associated cancers A study of 485 families. *Cancer* 1986;57:1640-6 .
3. SELLERS TA, BAILEY-WILSON JE, ELSTON RC, et al. Evidence for a Mendelian inheritance in the pathogenesis of lung cancer. *J Nat Cancer Inst* 1990;15:1272-9.
4. SELLERS TA, ATWOOD LD, ROTSCCHILD H. Lung cancer histologic type and family history of cancer. *Cancer* 1992;69:86-91.
5. CAPORASO NE, TUCKER MA, HOOVER RN, et al. Lung cancer and the debrisoquine metabolic phenotype. *J Nat Cancer Inst* 1990;82:1264-71.
6. HEIM M, MEYER UA. Genotyping of poor metabolisers of debrisoquine by allele-specific PCR amplification. *Lancet* 1990;336:529-32.
7. KOURY R. Positive correlation between high aryl hydrocarbon hydroxylase activity and primary lung cancer as analyzed in cryopreserved lymphocytes. *Cancer Res* 1982;42:5030-7.
8. DRAPER GJ, SANDERS BM, KINGSTON JE. Second primary neoplasms in patients with retinoblastoma. *Br J Cancer* 1986;53:661-71.
9. LEONARD RCF, MAC KAY BROWN A, GREGOR A, CROMPTON GK, SMYTH JF. Small-Cell Lung cancer after Retinoblastoma. *Lancet* 1988;i:1503.
10. MESSMER E, RICHTER HJ, OPPING HAVEES W, ALBERTI W. Nicht-okulärer maligner Zweittumor nach spontanheilung eines Retinoblastoms (« Retinom, Retinozytom »). *Klin Mbl Augenheilk* 1987;191:299-303.
11. KLEIN EA, ANZIL AP, MEZZACAMPA P, BORDERON M, HO V. Sinonasal Primitive Neuroectodermal Tumor arising in a Long-term survivor of heritable unilateral reinoblastoma. *Cancer* 1992;70:423-31.
12. TOGUICHIDA J, YAMAGUCHI T, DAYTON SH, et al. Prevalence and spectrum germline mutations of the P53 gene among patients with sarcomas. *N Engl J Med* 1987;326:1301-8.
13. NORES JM , DALAYEUN JF, CHEBAT J, DIEUDONNE P, NENNA A. Carcinome bronchique a petites cellules chez des frères jumeaux. *Presse Med* 1988;17:1214.
14. MOOLGAVKAR SH, DEWANJI A, LUEBECK G. Cigarette smoking and lung cancer: Reanalysis of the British Doctor's Data. *J Nat Cancer Inst* 1990;81:415-21.

15. GAZDAR AF. Characterization of variant subclasses of cell lines derived from small cell lung cancer having distinctive biochemical, morphological, and growth properties. *Cancer Res* 1985;45:2924-30.
16. JOHNSON BE. Changes in the phenotype of human small cell lung cancer cell lines after transfection and expression of the c-myc proto-oncogene. *J Clin Invest* 1986;78:525-32.
17. STEVENSON BC, LINNOILA RI, RUSSEL EK, et al. Lack of relationship between in vitro tumour cell growth and prognosis in extensive-stage small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1989;113:923-31.
18. MASUDA N, MATSUI K, KUSUNOKI Y, et al. Establishment of tumor cell lines as an independant pronostic factor for survival time in patients with small cell lung cancer. *J Natl Can Inst* 1991;83:1743-8.
19. SIDHU G. The endodermal origin of digestive and respiratory tract APUD cells. *Ann J Pathol* 1979;96:5-20.
20. RUFF MR, PERT CB, FARRAR WL. Small-cell carcinoma of the lung: macrophages specific antigens suggest hematopoietic stem cell origin. *Science* 1984;225:1034-6.
21. MICHELS S, SWANSON PE, ROBB JA, WICK MR. Leu-7 in small cell neoplasms an immunohistochemical study with ultrastructural correlations. *Cancer* 1987;60:2958-64.
22. GAZDAR A, BUNN PA, MINNA JD, BAYLIN SB. Origin of human small cell lung cancer. *Science* 1985;229:679-80.
23. MATSUZAKI H, KAWAGUCHI Y, HATA H, et al. Human T-cell leukemia virus type 1 associated with SCLC. *Cancer* 1990;66:1763-8.
24. BLOBEL GA, HOLL R, LEE I, et al. Coexpression of neuroendocrine markers and epithelial cytoskeletal proteins in bronchopulmonary neuroendocrine neoplasms. *Lab Invest* 1985; 52:39-51.
25. MABRY M, NAKAGAWA T, NELKIN BD, et al. v-Ha-Ras oncogene insertion A model for tumor progression of human small cell lung cancer. *Proc Natl Acad Sci, USA* 1988;85:6523-7.
26. GAZDAR AF. Molecular markers for the diagnosis and prognosis of lung cancer. *Cancer* 1992;69:1592-9 .
27. BONFIL R, REDDEL RD, URA H, et al. Invasive and metastatic potential of a v-Ha-ras-transformed human bronchial epithelial cell-line. *J Nat Cancer Inst* 1989;81:587-94.
28. FUSHIMI H, MORINO H, HOSONO Y, et al. Detection of Large Cell Component in Small Cell Lung carcinoma by combined cytologic and histologic examinations and its clinical implication. *Cancer* 1992;70:599-605.

29. PFEIFER AM, MARK III GE, MALAN-SHIBLEY L, et al. Cooperation of c-raf1 and c-myc protooncogenes in the neoplastic transformation of simian virus 40 large tumor antigen-immortalized human bronchial epithelial cells. *Proc Natl Acad Sci, USA* 1989;86:1075-9.
30. MABRY N, NELKIN BD, FALCO JP, BARR LF, BAYLIN SB. Transitions between lung cancer phenotypes: implications for tumour progression. *Cancer Cells* 1991;3:53-8.
31. KNUDSON AG. Mutation and cancer statistical study of retinoblastoma. *Proc Natl Acad Sci, USA* 1971;68:820-3.
32. SAGER R. Tumor Suppressor Genes: The Puzzle and the Promise. *Science* 1989;246:1406-11 .
33. WEINBERG RA. Tumor Suppressor genes. *Science* 1991;254:1138-45.
34. LEE WH, HONG F, YOUNG LJ, LEE EH. Human retinoblastoma susceptibility gene: cloning, identification, and sequence. *Science* 1987;235:1394-1349.
35. WEINBERG RA. The Rb gene and the negative regulation of cell growth. *Blood* 1991;74:529-32.
36. BANDARA LR. Adenovirus E1a prevents the retinoblastoma gene product from complexing with a cellular transcription factor. *Nature* 1991;351:494-6.
37. HOROWITZ JM, PARK SH, BOGENMANN E, et al. Frequent inactivation of the retinoblastoma anti-oncogene is restricted to a subset of human tumor cells. *Proc Natl Acad Sci, USA* 1990;87:275-9.
38. WEICHSELBAUM RR, DIAMON D. Some retinoblastomas, osteosarcomas, and soft tissue sarcomas may share a common etiology. *Proc Natl Acad Sci, USA* 1988;85:2106-9.
39. YOKOTA J, WADA M, SHIMOSATO Y, TERADA M, SUGIMURA T. Loss of Heterozygosity on chromosomes 3;13;and 17 in small-cell carcinoma and chromosome 3 in adenocarcinoma of the lung. *Proc Natl Acad Sci, USA* 1987;84:9252-6.
40. HARBOUR JW, LAI SL, WHANG-PENG J, et al. Abnormalities in Structure and expression of the human Retinoblastoma Gene in SCLC. *Science* 1988;241:353-7.
41. YANDELL DW, DAYTON SH, PETERSEN R, et al. Oncogenic point mutations in the human retinoblastoma gene: their application to genetic counselling. *N Eng J Med* 1989;321:1689-95.
42. HOROWITZ JM, YANDELL DW, PARK SH, et al. Point mutational inactivation of the retinoblastoma antioncogene. *Science* 1989;243:937-40.
43. BOOKSTEIN R, MADREPERLA SA, HONG F, et al. Promoter deletion and loss of retinoblastoma gene expression in human prostate carcinoma. *Proc Natl Acad Sci, USA* 1990;87:7722-66.

44. KAYE FJ, KRATZKE RA, GERSTER JL, HOROWITZ JM. A single aminoacid substitution results in a retinoblastoma protein defective in phosphorylation and oncoprotein binding. *Proc Natl Acad Sci, USA* 1990;87: 6922-6.
45. KRATKE R, HOROWITZ J, KAYE F. Characterization of a mutant retinoblastoma protein from a small-cell lung cancer line reveals a single amino-acid change. *AACR Proceed*,1990;31:320.
46. YOKOTA J, AKIYAMA T, FUNG YK, et al. Altered expression of the retinoblastoma (RB) gene product in small cell carcinoma of the lung. *Oncogene* 1988;3:471-5 .
47. RYGAARD K, SORENSON GD, PETENGILL OS, et al. Abnormal expression of the retinoblastoma gene in small cell lung cancer AACR. *Proceed* 1990;31:319.
48. KERN SE, BRUSKIN A, JAROSZ D, ET AL. Identification of P-53 as a sequence-specific DNA-binding protein. *Science* 1991;252:1708-10.
49. KERN SE, THIAGALINGAM S, SEYMOUR A, KINZLER KW, VOGELSTEIN B. Oncogenic forms of P-53 inhibit P-53-regulated gene expression. *Science* 1992;256:827-30 .
50. TAKASHI T, NAU MM, CHIBA I, et al. P-53 : A frequent target for genetic abnormalities in lung cancer. *Science* 1989;246: 491-4.
51. NIGRO, JM, BAKER SJ, PREISINGER AC, et al. Mutations in the P53 gene occur in diverse human tumour types. *Nature* 1989;342: 705-8.
52. IGGO R, GATTER K, BARTK J, et al. Increased expression of mutant forms of P-53 oncogene in primary lung cancer. *Lancet* 1990;ii: 675-9.
53. FINLAY CA, HINDS PW, TAN TH, et al. Activating mutations for transformation by P-53 produce a gene product that forms an hsc70-P-53 complex with an altered half-life. *Mol Cell Biol* 1988;8: 531-9 .
54. GANNON JV, GREAVES R, IGGO R, LANE DP. Activating mutations in P-53 produce a common conformational effect: a monoclonal antibody specific for the mutant form. *EMBO J* 1990;9:1595-602.
55. VÄHÄKANGAS KH, SAMET JM, METCALF RA, et al. Mutations of P-53 and ras in radon-associated lung cancer from uranium miners. *Lancet* 1992;i:576-80.
56. MAZUR M, GLICKMAN BW. Sequence specificity of mutations induced by benzo(a)pyrene-7;8-diol-9,10 epoxide at endogenous apt gene in CHO cells. *Som Cell Mol Gen* 1988;14:393-400.
57. JOHN P, GROSOVSKY AP, GLICKMAN BW. Spectrum of spontaneous mutation at the APRT locus of chinese hamster ovary cells: an analysis at the DNA sequence level. *Proc Natl Acad Sci, USA* 1988;85:3499-503.
58. HOLLSTEIN M, SIDRANSKY D, VOGELSTEIN B, HARRIS CC. P-53 mutations in human cancers. *Science* 1991;253:9-53.

59. SAMESHIMA Y, MORI N, MIZOGUCHI H, ET AL. Point mutation of the P-53 gene resulting in splicing inhibition in small cell lung carcinoma. *Biochem Bioph Res Comm* 1990;173:697-70. .
60. TAKAHASHI T, CHIBA I, BUCHHAGEN DL, MINNA JD. Identification of intronic point mutation as an alternative mechanism for P-53 inactivation in lung cancer *J Clin Invest* 1990;86:363-9.
61. CHIBA I, TAKAHASHI T, NAU MM, et al. Mutations in the P-53 gene are frequent in primary, resected non-small cell lung cancers *Oncogene* 1990;5:1603-10.
62. LAVIGUEUR A, MALTBY V, MOCK D, et al. High incidence of lung, bone, and lymphoid tumors in transgenic mice overexpressing mutant alleles of the P-53 oncogene. *Mol Cell Biol* 1989;9:3982-91.
63. DONEHOWER LA, SLAGLE BL, Mc ARTHUR MJ, et al. Mice deficient for P-53 are developmentally normal but susceptible to spontaneous tumours. *Nature* 1992;356:215-21
64. WHANG-PENG J, KAO-SHAN CS, LEE EC, et al. Specific Chromosome defect Associated with Human Small-cell lung Cancer: Deletion 3p(14-23). *Science* 1981;215:181-2.
65. MILLER YE, SULLIVAN, GAZDAR A. Reduced or absent Amino-acylase-1 activity in small cell lung cancer Evidence for inactivation of genes encoded by chromosome 3p. *Clin Res* 1986;34:568 (Abstract).
66. BRAUCH H, JOHNSON B, HOVIS J, et al. Molecular analysis of the short arm of chromosome 3 in Small-cell and Non-small cell carcinoma of the lung *N Eng J Med* 1987;317:1109-13.
67. JOHNSON BE, SAKAGUCHI AY, GAZDAR AF, et al. Restriction fragment length polymorphism studies show consistent loss of chromosome 3p alleles in small cell lung cancer patient's tumors. *J Nat Cancer Inst* 1988;82:502-7.
68. KOK K, OSINGA J, CARRITT B, et al. Deletion of a DNA sequence at the chromosomal region 3p21 in all major types of lung cancer. *Nature* 1987;330:578-81.
69. NAYLOR SL, JHONSON BE, MINNA JD, SAKAGUCHI AY. Loss of heterozygosity of chromosome 3p markers in small-cell lung cancer. *Nature* 1987;329:451-4.
70. GRAZIANO SL, COWAN BY, CARNEY DN, et al. Small cell lung cancer cell line derived from a primary tumor with a characteristic deletion 3p. *Cancer Res* 1987;47:2148-55.
71. BRAUCH B, TORY K, GAZDAR AF, MINNA JD, ZBAR B. Molecular mapping of the chromosome 3p deletion sites in lung cancer AACR. *Proceed* 1990;31:320 (Abstract).
72. BRAUCH H, TORY K, KOTZLER F, et al. Molecular mapping of deletion sites in the short arm of chromosome 3 in human lung cancer. *Genes Chrom Cancer* 1990;1:240-6.

73. DALY MC , MLEEEN NM, HASTELTON P, et al. An unusual proximal deletion on the short arm of chromosome 3 in a patient with small cell lung cancer. *Genomics* 1991;9:113-9.
74. DRABKIN H, KAO FT, HARTZ J, ET AL. Localization of human ERBA2 to the 3p22-3p241 region of chromosome 3 and variable deletion in small cell lung cancer. *Proc Natl Acad Sci, USA* 1987;85:9258-62 .
75. LEDUC F, HAJJ C, DOBROVIC A, et al. Loss of heterozygosity in a gene coding for a thyroid hormone receptor in lung cancers. *Amer J Hum Genet* 1989;44:282-7.
76. IBSON JM, TWENTYMAN PR, BLEEEN NM, RABBITS PH. Oncogene amplification and chromosomal abnormalities in small cell lung carcinoma. *J Cell Biochem* 1987;33:267-8 .
77. GLISSON B, NAYLOR S, LOEWY J, STEIN C. Fragile site expression in patients with small cell lung cancer (SCLC). *Proc Am Ass Cancer Res* 1990;31:42 (Abstract).
78. GERBER MJ. Genetic predisposition to small-cell lung cancer is defined by a chromosome 3p14 restriction fragment length polymorphis. *Clin Res* 1986;34:536.
79. MARX J. Biologists turn on to "off-enzymes". *Science* 1991;251:744-6. .
80. AARONSON SA. Growth factors and cancer. *Science* 1992;254:1146-52.
81. MARTIN-ZANCA D, HUGHES SH, BARBACID M A human oncogene formed by the fusion of truncated tropomyosin and protein tyrosine kinase sequences. *Nature* 1986;319:743-.
82. LA FORGIA S, MORSE B, LEVY J, et al. Receptor protein-tyrosine phosphatase is a candidate tumor suppressor gene at human chromosome region 3p21. *Proc Natl Acad Sci ,USA* 1991;88:5036-40.
83. DE THE H, TIOLLAIS P, DEJEAN A. A novel steroid thyroid hormone receptor related gene inappropriately expressed in human hepatocellular carcinoma. *Nature* 1987;30:667-70.
84. BENBROOK D, LENHARDT E, PFAHL M. A new retinoic acid receptor identified from an hepatocellular carcinoma. *Nature* 1991;333:669-72.
85. BARTSCH D, BOYE B, BAUST C, ZUR HAUSEN H, SCHWARZ E. Retinoic acid mediated repression of human papillomavirus 18 transcription and different ligand regulation of the retinoic acid receptor β gene in non tumorigenic and tumorigenic HeLa hybrid cells *EMBO J* 1992;11:2283-91.
86. GERBERT JF, MOGHAL N, FRANGIONI JV, SUGARBAKER DJ, NELL BG. High frequency of retinoic acid receptor beta abnormalities in human lung cancer. *Oncogene* 1991;6:1859-68 .
87. JOSS RA. Sixth World conference on lung cancer. *Ann Oncol* 1991;3:193-5.

- 88a. BOLLAG W, HOLDENER EE. Retinoids in cancer prevention and therapy. *Ann Oncol* 1992;3:513-26 .
- 88b. MC NEILL AK, WOLF M, GIAMBERNARDI TA, NAYLOR SL. Definition of a tumor suppressor locus within chromosome 3p21-p22. *Proc Natl Acad Sci, USA* 1992;89:10877-81.
89. WESTON A, MODALI R, SUGIMURA H, et al. Differential DNA sequence deletions from chromosome 3;11;3;and 17 in squamous-cell carcinoma, large-cell carcinoma, and adenocarcinoma of the lung. *Proc Natl Acad Sci, USA* 1989;86:5099-103.
90. JOHNSON BE, WHANG-PENG J, NAYLOR S, et al. Retention of chromosome 3 in extra-pulmonary small-cell lung cancer shown by molecular and cytogenetic studies. *J Nat Cancer Inst* 1989;81:q1223-8.
- 91a. SUNDARESAN V, GANLY P, HASLETON P, et al. P-53 and chromosome 3p abnormalities characteristic of malignant lung tumours are detectable in preinvasive lesion of the bronchus. *Oncogene* 1992;7:1889-97.
- 91b. CORDON-CARDO C, PETRYLAK D, DALBAGNI G, FAIR WR, FUKS Z, REUTER VE. Altered expression of the retinoblastoma gene product: prognostic indicator in bladder cancer. *J Natl cancer Inst* 1992;84:1251-6.
- 91c. CANCE WG, BRENNAN MF, DUDAS ME, HUANG CM, CORDON-CARDO C. Altered expression of the retinoblastoma gene product in human sarcomas. *N Eng J Med* 1990;323:1457-62 .
- 91d. CROOK T, VOUSDEN KH. Properties of P-53 mutations detected in primary and secondary cervical cancers suggest mechanisms of metastasis and involvement of environmental carcinogens. *EMBO J* 1992;11:3935-40 .
92. LITTLE CD, NAU MM, CARNEY DN, GAZDAR AF, MINNA JD. Amplification and expression of the c-myc oncogene in human lung cancer cell lines. *Nature* 1983;306:194-6.
93. WONG AJ, RUPPERT JM, EGGLESTON J, et al. Gene amplification of c-myc and N-myc in small cell carcinoma of the lung. *Science* 1986;233:461-4.
94. NOGUCHI M, HARA F, KOJIMA A, et al. Heterogenous amplification of myc family oncogenes in small cell lung carcinoma. *Cancer* 1990;66:2053-8.
95. BRENNAN J, O'CONNOR T, MAKUCH RW, et al. Myc family DNA amplification in 107 tumors and tumor cell lines from patients with small-cell lung cancer treated with different combination chemotherapy regimens. *J Clin Invest*, 1991;51:1708-12.
96. JOHNSON BE, IHDE DC, MAKUCH RW, et al. Myc family oncogene amplification in tumor cell lines established from small cell lung cancer patients and its relationship to clinical status and course. *J Clin Invest* 1987;79:1629-34.
97. GEMMA A, NAKAJIMA T, SHIRAISHI M, et al. Myc family gene abnormality in Lung cancers and its relation to xenotransplantability. *Cancer Res* 1988;48:6025-8.

98. JOHNSON BE, MARUCH RW, SIMMONS AD, et al. Myc family dna amplification in small cell lung cancer patients and corresponding cell-lines. *Cancer Res*, 1988;48:5163-6.
99. NAU MM, BURKE BJ, CARNEY DN, et al. Human small cell lung cancers show amplification and expression of the N-myc gene. *Proc Natl Acad Sci, USA* 1986; 83:1092-6.
100. FUNA K, STEINHOLTZ L, NOU E, et al. Increased expression of N-myc in human small-cell lung cancer biopsies predicts lack of response to chemotherapy and poor prognosis. *Am J Clin Pathol* 1987; 88:216-20.
101. GU J, LINNOILA RI, SEIBEL NL, et al. A study of myc-related gene expression in small cell lung cancer by in situ hybridization. *Am J Pathol* 1988; 132:13-7.
102. NAU MM, BROOKS BJ, BATTEY J, et al. Myc, a new myc related gene amplified and expressed in human small cell lung cancer. *Nature* 1985;318:69-73.
103. KAWASHIMA K, SHIKAMA H, IMOTO K, et al. Close correlation between restriction fragment length polymorphism of the L-myc gene and metastasis of human lung cancer to the lymph nodes and other organs. *Proc Natl Acad Sci, USA* 1988;85:2353-6.
104. DUINEN SG, RUITER DJ, BROECKER EB, et al. Level of HLA antigens in locoregional metastases and clinical course of the disease in patients with melanoma. *Cancer Res* 1988;48:1019-25 .
105. DOYLE A, MARTIN WJ, FUNA K, et al. Markedly decreased expression of class I histocompatibility antigens, protein, and mRNA in human small cell lung cancer. *J Exp Med* 1985;161:1135-51 .
106. BERNARD SR, DESSAIN SK, WEINBERG RA. N-myc amplification causes down-modulation of MHC class I antigen expression in neuroblastoma. *Cell* 1986;47:667-74 .
107. VERSTEEG R, NOORDERMEER IA, KRUSE-WOLTER M, RUITER DJ, SCHRIER PI. c-myc down-regulates class I HLA expression in human melanoma. *EMBO J* 1988;7:1023-29.
108. SQUIRE J, GODDARD ADW, CANTON MW, et al. Tumour induction by the retinoblasma mutation is independent of N-myc expression. *Nature* 1986;322:555-7.
109. FONG CT, DRACAPOLI NC, WHITE PS, et al. Loss of heterozygosity for the short arm of chromosome 1 in human neuroblastomas: Correlation with N-myc amplification. *Proc Natl Acad Sci, USA* 1989;86:3753-7.
110. ALI IU, LIDEREAU R, CALLAHAN R. Presence of two members of c-erbA receptor gene family (c-erbA_B and c-erbA₂) in smallest region of somatic homozygosity on chromosome 3p21-p25 in human breast carcinoma. *J Nat Cancer Inst* 1989;81:1815-20.

111. KOK K, OSINGA J, SCHOTANUS DC, ET AL. Amplification and expression of different myc-family genes in a tumor specimen and 3 cell lines derived from one small-cell lung cancer patient during longitudinal follow-up. *Int J Cancer* 1989;44:75-8.
- 112a. GRIFFIN CA, BAYLIN SB. Expression of the c-Myb oncogene in human small cell lung carcinoma. *Cancer Res* 1985;45:272-5.
- 112b. DENT P, HASER W, HAYSTEAD TAJ, et al. Activation of mitogen-activated protein kinase by v-Raf in NIH 3T3 cells and in vitro. *Science* 1992;257:1404-6.
113. MOODY TW, PERT CB, GAZDAR AF, CARNEY DN, MINNA JD. High levels of intra cellular bombesin characterize human small cell lung carcinoma. *Science* 1981;214:1246-8.
114. CUTTITTA F, CARNEY DN, MULSHINE J, ET AL Bombesin-like peptides can function as autocrine growth factors in human small cell lung cancer. *Nature* 1985;316:823-6.
115. HAMID QH, BISHOP AE, SPRINGALL DR, et al. Detection of human probombesin mRNA in Neuroendocrine (Small cell) carcinoma of the Lung in situ hybridization with cRNA Probe *Cancer* 1989;63:266-71.
116. WILLEY JC, LECHNER JR, HARRIS CC. Bombesin and the C-terminal tetradecapeptide of gastrin-releasing peptide is a selective mitogen for normal human bronchial epithelial cells. *Exp Cell Res* 1984;153:245-9.
117. WEBER S, ZUCKERMAN JE, BOSTWICK DG, et al. Gastrin-releasing peptide is a selective mitogen for small cell carcinoma in vitro. *J Clin Invest* 1985;75:306-9.
118. AGUAYO S SCHWARTZ MI. Bombesin-like immunoreactivity in bronchoalveolar lavage from smokers and interstitial lung disease. *Clin Res* 1987;35:530.
119. PERT CB. Plasma bombesin concentrations in patients with extensive small cell lung carcinoma of the lung. *Lancet* 1982;i:509.
120. AVIS IL, KASPRZYK PG, TRESTON AM, et al. Preclinical evaluation of an anti-autocrine growth factor monoclonal antibody for treatment of patients with small cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 1991;83:1470-6.
121. MULSHINE J, AVIS J, CARRSQUILLO B, et al. Phase I study of an anti gastrin releasing peptide (GRP) monoclonal antibody in patients with lung cancer. *Proc Asco* 1990;9:230 .
122. THOMAS F, ARVELO F, ANTOINE E, JACROT M, POUPON MF. Antitumoral activity of bombesin analogues on small cell lung cancer xenografts relationship with bombesin receptors expression. *Cancer Res* 1992;52:4872-7 .
123. MAHMOUD S, STALEY J, TAYLOR J, et al. Inhibition of lung tumour growth by bombesin analogues. *Cancer Res* 1991;51:1798-1802.

124. REEVE JG, HUGHES S, MITCHELL J, SCHWANDER J, BLEEHEEN NM. Expression of insulinlike growth factor (IGF) and IGF-binding protein genes in human lung tumor cell lines. *J Natl Cancer Institute* 1992;84:628-34.
125. JAKES G, ROTSCH M, WEGMANN C, et al. Production of immunoreactive insulin-like growth factor I and response to exogenous IGF I in small cell lung cancer cell lines. *Exp Cell Res* 1988;176:336-43.
126. MACAULAY VM, TEALE JD, EVERARD MJ, et al. Somatomedin C/ Insulin like growth factor I is a mitogen for human small cell lung cancer. *Brit J Cancer* 1988;58:91-3.
127. NAKANISHI Y, MULSHINE JL, KASPRYSZ PG, et al. Insulin-like growth factor-I can mediate autocrine proliferation of human small cell lung cancer lines in vitro. *J Clin Invest* 1988;82:354-9.
128. MINUTO F, DEL MONTE P, BARRECA A, et al. Evidence for an increased somatomedin C/ Insulin like growth factor I in primary human lung tumors. *Cancer Res* 1986;46:985-8.
129. SAGMAN U, KOVACS K, KERBEL R, GINSBERG R, REUBI JC. Identification of somatostatin receptors in human small cell lung carcinoma. *Cancer* 1990;66:2129-33.
130. MACAULEY VM, SMITH IE, EVERARD MJ, et al. Effect of long-acting somatostatin analogue on the growth of human lung cancer cell lines. *Brit J Cancer* 1991;64:451-5.
131. THOMAS FP, TAYLOR JE, KIM SH, BOGDEN AE. In vivo response of human small cell lung cancer (SCLC) xenografts to the smomatostatin (SRIF) analog somatomulin. *Proc Asco* 1990;9:228 .
132. SETHI T. Multiple neuropeptides stimulate clonal growth of small cell lung cancer: effects of bradikinin, vasopressin, cholecystokinin, galanin and neurotensin. *Cancer Res* 1991;51:3621-3.
133. MAASBERG M, ROTSCH M, JAKES G, et al. Androgen receptors, androgen dependant proliferation and 5 α reductase activity of small cell lung cancer cell lines. *Int J cancer* 1989;43:685-91 .
134. MANECKJEE R, MINNA JD. Opioid and nicotine receptors affect growth regulation of human lung cancer cell lines. *Proc Natl Acad Sci, USA* 1990;87:3294-8.
135. AVALOS BR, GASSON JC, HEDVAT C, et al. Human granulocyte colony-stimulating factor: biologic activities and receptor characterization on hemapoietic cells and small cell lung cancer cell lines. *Blood* 1990;75:851-7.
136. BALDWIN GC, GASSON JC, KAUGFFMAN SE, et al. Nonhematopoietic tumor cells express functional GM-CSF receptors. *Blood* 1989;73:1033-7.

137. RUFF MR, FARRAR WL, PERT CB. Interferon gamma and granulocyte/macrophage colony-stimulating factor inhibit growth and induce antigens characteristic of myeloid differentiation in small-cell lung cancer. *Proc Natl Acad Sci, USA* 1986;83:6613-7 .
138. CRAWFORD J, OZER H, STOLLER R, et al. Reduction by granulocyte colony stimulating factor of fever and neutropenia induced by chemotherapy in patients with small-cell lung cancer. *N Eng J Med* 1991;325:164-70 .
139. MOODY T, KORMAN LY. Regulation of the release of bombesin-like peptides from lung tumors *Reg Peptides* 1987;19:128-31.
140. WOLL PJ, ROZENGURT E. A neuropeptide antagonist that inhibits the growth of small cell lung cancer in vitro. *Cancer Res* 1990;50:3968-73.
141. KELLEY J. Cytokines of the lung. *Am Rev Respir Dis* 1990;141:765-88.
142. AGUAYO SM, MILLER YD, WALDRON JA, et al. Idiopathic diffuse hyperplasia of pulmonary neuroendocrine cells and airway disease. *N Eng J Med* 1991;327:1285-8.
143. GAI X, RIZZO MG, LEE J, ULLRICH A, BASERGA R. Abrogation of the requirements for added growth factors in 3T3 cells constitutively expressing the P-53 and IGF1 genes. *Oncogene Res* 1988;3:377-86.
144. LAI SL, GOLDSTEIN LJ, GOTTESMAN MM, et al. MDR1 expression in lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 1989;81:1144-50.
145. HOLZMAYER TA, HILSENBECK S, VON HOFF DD, ROBINSON IB. Clinical correlates of MDR1 (P-glycoprotein) gene expression in ovarian and small-cell lung carcinomas. *J Natl Cancer Inst* 1992;84:1486-91.
146. COLE SPC, BHARDWAJ G, GERLACH JH, et al. Overexpression of a transporter gene in a multidrug-resistant human lung cancer cell line. *Science* 1992;258:1650-4.
147. LEVY R, ANDRIEU JM, EVEN P. Biologie du cancer bronchique à petites cellules: progrès récents. *Bull Cancer* 1992;79:25-46.

Présentation clinique du cancer bronchique à petites cellules

Catherine BOAZIZ

L'incidence du cancer bronchique à petites cellules a augmenté ces dernières décennies proportionnellement à la consommation de tabac, comme celle de l'ensemble des cancers bronchiques dont il représente environ 25 %. Il correspond ainsi au septième cancer par sa fréquence et à la quatrième cause de décès par néoplasie. Il survient le plus souvent chez l'homme après 60 ans.

Il s'agit du type histologique le plus fréquent chez les patients atteints de cancer bronchique avant 40 ans, et le deuxième type histologique rencontré chez les femmes après l'adénocarcinome (1).

L'expression clinique est en rapport avec un temps de doublement tumoral rapide. L'installation des symptômes est assez brutale, le début des signes cliniques remonte en général à moins de 3 mois.

Malgré la grande chimiosensibilité de ce type de cancer, le mauvais pronostic est dû à la précocité des rechutes locales et à distance. Les localisations métastatiques sont également fréquentes au moment du diagnostic

Par ailleurs, les syndromes paranéoplasiques, par leur diversité et leur fréquence forment une partie importante de la séméiologie de ce type de cancer.

Circonstances de découverte

Signes en rapport avec la tumeur primitive

L'association d'une altération de l'état général avec anorexie, amaigrissement est très souvent retrouvée, la fièvre par contre est rare.

Une toux ou des douleurs thoraciques sont souvent révélatrices. Les hémoptysies sont moins fréquentes que lorsqu'il s'agit d'adénocarcinomes ou de cancers épidermoïdes bronchiques, qui ont plus souvent un aspect endoscopique ulcéré ou bourgeonnant. La dyspnée n'est pas la

plainte dominante mais elle peut néanmoins se voir dans 30 % des cas en particulier en cas d'atélectasie, par compression ou obstruction d'une grosse bronche par la tumeur qui est le plus souvent proximale (2, 4).

L'envahissement médiastinal est fréquent et symptomatique dans 15 à 20 % des cas ; une dysphagie par compression oesophagienne se voit également dans 3 à 10 % des cas (4).

La compression de la veine cave supérieure se traduit par l'installation de veinectasies sur la paroi thoracique antérieure et d'un œdème de la partie supérieure du thorax pouvant combler les deux creux sus claviculaires et s'étendre de façon symétrique à la face et aux bras dans les cas sévères. L'existence d'un syndrome cave inaugural n'est cependant pas un critère pronostique particulièrement péjoratif en matière de survie (4).

D'autres manifestations en relation avec l'extension intra-thoracique de la tumeur sont moins souvent révélatrices mais peuvent se voir au cours de l'évolution, en particulier lors d'un échappement thérapeutique. Il peut s'agir d'un syndrome pleural ou une péricardite s'exprimant par une toux sèche, des douleurs thoraciques, des troubles du rythme et pouvant évoluer rapidement vers un tableau de tamponnade.

Enfin, avant toute certitude histologique, un syndrome de Pancoast tobiac ou de Claude Bernard Horner doivent faire penser en priorité à un cancer non à petite cellules (1, 4).

Les signes en rapport avec une extension métastatique sont fréquents lors de la présentation initiale.

Deux tiers des patients présentent une maladie disséminée symptomatique lors du diagnostic.

L'examen clinique retrouve des adénopathies superficielles dans environ 30 % des cas, préférentiellement au niveau des aires sus-claviculaires et axillaires.

Des douleurs osseuses en rapport avec des localisations secondaires existent dans 20 à 30 % des cas,

L'atteinte médullaire histologique démontrée dans 20 % des cas par biopsie au niveau de la crête iliaque, est le plus souvent muette cliniquement ; leucopénie et thrombopénie pré-thérapeutique sont rares. L'envahissement médullaire peut s'exprimer par une plus grande sensibilité des lignées hématopoïétiques à la chimiothérapie.

Une hépatomégalie tumorale est retrouvée dans 25 % des cas.

Dans 10 % des cas une localisation métastatique au niveau du système nerveux central peut être soupçonnée devant des céphalées évocatrices d'hypertension intra-crânienne, un syndrome déficitaire central, une comitialité, ou des troubles de la conscience (4).

Syndromes paranéoplasiques

Ils tiennent une place importante dans la sémiologie des cancers à petites cellules. Aucun n'est entièrement spécifique de ce type histologique, mais certains syndromes sont si caractéristiques de cette pathologie, qu'ils font partie des arguments de présomption diagnostique avant même la preuve histologique.

Les syndromes les plus souvent associés aux cancers bronchiques à petites cellules sont le syndrome d'hypersécrétion d'hormone anti-diurétique (ADH), le syndrome de Cushing, le syndrome pseudo-myasthénique de Lambert-Eaton et le syndrome carcinoïde (4, 5).

Syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone anti-diurétique (ADH)

L'élévation sérique d'ADH (ou lysine vasopressine) retrouvée dans 50 à 72 % des cas, est beaucoup plus fréquente que son expression clinique présente seulement dans 10 % des cas (5). L'intensité des signes est variable ; il peut s'agir dans les formes frustrées d'une simple intolérance à l'hydratation. Cependant, lorsque la natrémie est inférieure à 115 mmol/l il peut exister un tableau d'intoxication hydrique avec nausées, vomissements, et troubles de la conscience. Les œdèmes des membres inférieurs sont rares. En l'absence de traitement rapide ou en cas de surcharge hydrique, de graves troubles neurologiques (convulsion, coma) peuvent s'installer.

Le diagnostic est porté sur l'existence d'une hyponatrémie avec hypo-osmolarité inférieure à 280 mosm/kg, et élévation de l'osmolarité urinaire supérieure à 500 mosm/kg. L'excrétion urinaire de sodium est supérieure à 20 mEq/l (en dehors de toute prise de diurétiques, d'insuffisance cardiaque, ou de déplétion du volume plasmatique). La fonction rénale est par ailleurs conservée.

En l'absence du diagnostic de la tumeur bronchique, d'autres causes de sécrétion inappropriée sont facilement éliminées ; lésions traumatiques ou tumorales du système nerveux central, pathologies

infectieuses pulmonaires, causes médicamenteuses (morphiniques, chlorpropamide, cyclophosphamide...).

La corrélation entre la sévérité du pronostic et l'existence de signes en rapport avec la sécrétion d'ADH fait l'objet de conclusions contradictoires. Des études tendent à associer ce syndrome aux formes plus disséminées (6). Pour d'autres, il ne représente pas d'indice péjoratif (7).

Syndrome de Cushing

Un peptide ayant la fonction corticotrope de l'ACTH est présent dans 70 % des cas dans le sérum des patients. L'expression clinique ne survient que dans 2 à 5 % des cas (4, 5). Le tableau typique associe biologiquement une alcalose métabolique avec hypokaliémie, et hyperglycémie, et cliniquement une fonte musculaire, avec obésité facio-tronculaire. Une hyperpigmentation due à l'association d'une activité « Melanocyte Stimulating hormone like » est caractéristique du syndrome de Cushing paranéoplasique (3, 5).

En revanche, les signes associés à un syndrome de Cushing d'origine pituitaire comme les vergetures et le « Buffalo neck » sont ici absents.

Le cancer bronchique à petites cellules correspond à la moitié des étiologies de syndrome de Cushing paranéoplasique. Les autres tumeurs responsables étant les tumeurs carcinoïdes, les phéochromocytomes, neuroblastomes, et les cancers médullaires de la thyroïde (3, 5).

La valeur pronostique d'un syndrome de Cushing a été discutée mais plusieurs études n'ont pas permis de retrouver de corrélation entre le stade de la maladie et le taux d'ACTH (8).

Tableau I
Symptômes lors du diagnostic

Symptôme	Fréquence (%)
Toux	75
Fatigue	59
Amaigrissement	57
Douleur thoracique	40-55
Hémoptysie	15-30
Dyspnée	30
Wheezing	22
Modification de la voix	15
Céphalées	10
Dysphagie	3

Syndromes neurologiques paranéoplasiques

Les atteintes neurologiques paranéoplasiques sont constatées dans 16 % des cancers bronchiques. Dans la moitié des cas il s'agit de cancer anaplasique à petites cellules (3, 5).

Les expressions cliniques sont polymorphes, les atteintes pouvant concerner le système nerveux central, comme le système nerveux périphérique ou la transmission neuromusculaire.

Certaines manifestations neurologiques peuvent précéder de plusieurs mois la découverte du cancer bronchique. L'amélioration avec le traitement de la tumeur primitive est moins constante que pour les autres syndromes paranéoplasiques.

Syndrome pseudo myasthénique de Lambert-Eaton

Ce syndrome, bien que rare (6 % des cas), est étroitement lié au diagnostic de cancer bronchique à petites cellules (3). Le processus physiopathologique est actuellement mieux compris ; au niveau des fonctions neuro-musculaires il existe un dysfonctionnement du relargage d'acétylcholine qui est calcium dépendant. Ce dysfonctionnement a pu être transmis à la souris par injection de sérum de patients atteints. Un auto-anticorps (Immunoglobuline G), spécifique du tissu tumoral, interférant avec le fonctionnement synaptique, a été mis en évidence (10).

Typiquement, il existe une fatigue musculaire, plus prononcée au niveau des épaules et de la ceinture pelvienne, avec difficultés à se lever d'une chaise par exemple.

Une sécheresse buccale, une dysarthrie, une dysphagie, des paresthésies, une diplopie ou un ptosis, peuvent s'associer.

L'électromyogramme montre typiquement une élévation du potentiel d'action musculaire lors de la répétition de la stimulation nerveuse plus de 10 fois par seconde. L'amélioration sous chimiothérapie est très inconstante.

Neuropathies périphériques

Les neuropathies périphériques peuvent se développer sur un mode aigu ou subaigu, et combiner des altérations sensitives et motrices.

Typiquement il s'agit d'une atteinte sensitive, à prédominance proprioceptrice avec aréflexie sans diminution de la force motrice, ni de la vitesse de conduction de l'influx nerveux.

L'analyse du liquide céphalo rachidien retrouve souvent une élévation de la protéinorachie. Une corticothérapie peut parfois améliorer la tableau clinique (3, 5).

Atteintes centrales

Une dégénérescence cérébelleuse, ou un tableau d'encéphalopathie, sont beaucoup plus rares mais spectaculaires.

La dégénérescence cérébelleuse sub-aiguë peut associer, de façon bilatérale et symétrique, une ataxie, des vertiges, un tremblement, une dysathrie, une hypotonie, et parfois un nystagmus.

Une lymphocytose avec hyperprotéinorachie est assez caractéristique (3, 9).

Une encéphalite paranéoplasique peut s'exprimer par l'apparition d'une démence ou d'un comportement psychotique.

L'électroencéphalogramme montre un tracé globalement ralenti et s'associe une pléiocytose dans le liquide céphalorachidien (4).

Atteinte du système nerveux autonome

L'atteinte du système nerveux autonome a été également décrite. Une hypotension orthostatique est l'expression la plus courante. Une vessie neurologique ou bien des troubles du transit œophagien, gastrique ou intestinal peuvent se voir. Au maximum, peut s'exprimer un syndrome pseudo occlusif d'Olgivie (3, 5).

Atteintes du nerf optique ou de la rétine

Des atteintes ont été rapportées sous forme de diminution bilatérale de la vision avec scotomes, précédant parfois de plusieurs mois la découverte de la lésion primitive (11).

Certains syndromes ont été expliqués par un mécanisme immunologique avec mise en évidence d'anticorps spécifiques du tissu neurologique (cellules de Purkinje en cas de dégénérescence cérébelleuse, cellules du nerf optique, du ganglion rétinien ou de la rétine en cas de troubles visuels, (11, 12)).

Ceci a incité certaines équipes à pratiquer des plasmaphérèses. Le bénéfice thérapeutique a été exceptionnel même en cas de diminution du taux d'anticorps dans le sérum et le liquide céphalorachidien (12).

Syndrome carcinoïde

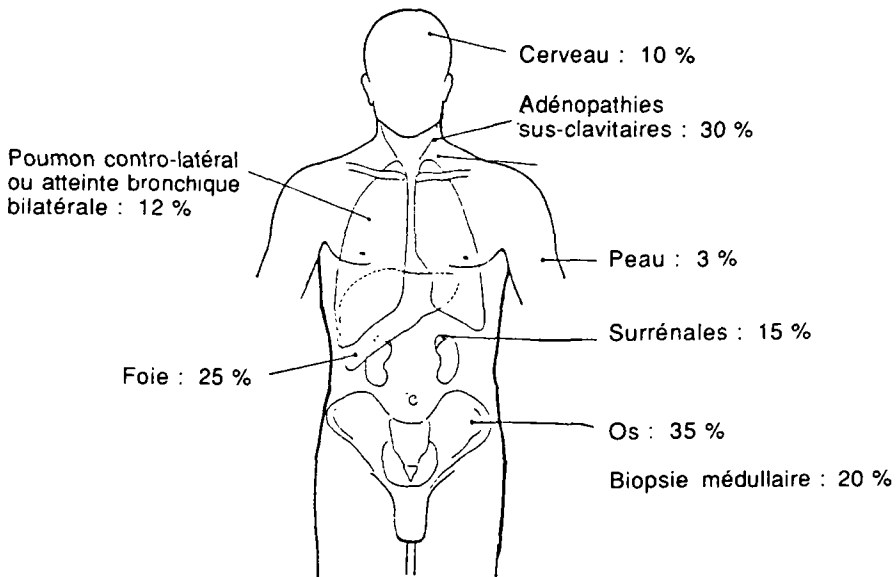
L'élévation sérique de peptides vaso-actifs comme la sérotonine, le 5-hydroxytryptophane les bradykinines et diverses cathécholamines, a été décrite ainsi que l'élévation urinaire de 5-HIAA (acide 5- hydroxy-indolacétique).

L'expression clinique avec tachycardie, wheezing, diarrhée est rarissime, et doit faire revoir le diagnostic histologique (recherche de tumeur carcinoïde bronchique).

D'autres peptides ont été trouvés élevés dans le sérum des patients, tel que les hormones gonadotropes (B HCG), la prolactine ou la calcitonine (48 à 64 % des cas dans certaines séries). Leur traduction clinique est bien plus rare ; des cas de gynectomastie paranéoplasique et d'hypocalcémie ont toutefois été relatés de façon anecdotique (3, 5).

Une hypercalcémie initiale (en dehors des lésions osseuses lytiques) doit faire penser en priorité à un cancer non à petites cellules. En effet l'hypercalcémie paranéoplasique par sécrétion d'hormone à effet « parathormone like » se voit quasi uniquement dans les cancers épidermoïdes ou les adénocarcinomes bronchiques. Il en est de même pour l'ostéopathie hypertrophiante de Pierre Marie et Foix avec hypocratisme digital et hypertrophie des poignets et chevilles (4, 5).

Tableau :
Fréquence des métastases lors du diagnostic de CBPC (13)



Stades cliniques

La classification TNM (Tumor, nodal involvement and metastases) qui représente un outil pronostique pour les cancers bronchiques non à petites cellules, est peu utilisée pour les cancers à petites cellules. Dans ce dernier cas, les deux éléments pronostiques essentiels retenus en terme de survie sont l'état général défini selon l'échelle de Karnosky et l'extension de la maladie : localisée au thorax ou disséminée.

Un consensus international définit la « maladie localisée », qui représente environ 30 % des cas, comme une extension tumorale limitée à un hémithorax pouvant inclure des ganglions hilaires médiastinaux ou sus claviculaires homo ou contro-latéraux, ainsi qu'un épanchement pleural tumoral homolatéral (14). Cette classification initiale a jusqu'à présent été considérée comme suffisante. Cependant, la classification TNM permet de mieux comparer les résultats des essais thérapeutiques et d'adapter la stratégie thérapeutique.

Références

1. IANNUZZI MC, SCOGGIN CH. Small cell lung cancer State of Art. *Rev Respir Dis* 1986;134:593-608.
2. ALBERTO P. Cancers à petites cellules. *Encyclopédie des cancers*, Flammarion 1985;5:pp101-26.
3. BUNN PA, RIDGAW EC. Paraneoplastic syndroma. In: *cancer, Principles and Practice of Oncology*, V Devita ed Lippincott;pp1869-1931.
4. DOYLE LA, AISNER J. Clinical presentation of lung cancer. In: *Thoracic Oncology* Roth Ruckdeschel Weisenburger, Ed Saunders;pp52-76.
5. RICHARDSON GE, JOHNSON BE. Paraneoplastic syndromes in thoracic malignancies. *Current Science* vol3 1992;2:320-7.
6. HAINSWORTH JD, WORKMAN R, GRECO FA. Management of the syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion in small cell carcinoma of the lung. *Cancer* 1983;51:161-5.
7. HANSEN M, HANSEN HH, HIRSCH FR, et al. Hormonal polypeptides and amine metabolites in small cell carcinoma of the lung with special reference to stage and subtypes. *Cancer* 1980;45:1432-7.
8. HANSEN M, HAMMER M, HUMMER L. ACTH, ADH and calcitonin concentrations as markers of response and relapse in small-cell carcinoma of the lung. *Cancer* 1980;46:2062-7.
9. ANDERSON NE, ROSENBLUM MK, POSNER JB. Paraneoplastic cerebellar degeneration: Clinical immunological correlations. *Ann Neurol* 1988;24:559-67.
10. FURNEAUX HF, RIECH L, POSNER JB. Autoantibody synthesis in the central nervous system of patients with paraneoplastic syndromes. *Neurology* 1990, 40:1085-91.
11. THIRKILL CE, FITZGERALD P, SERRGOTT RC, et al. Cancer-associated retinopathy (CAR syndrome) with antibodies reacting with retinal, optic-nerve, and cancer cells. *N Engl J Med* 1989;321:1589-94.
12. ANDERSON NE, ROSEMBLUM MK, GRAUS F, WILEY RG, POSNER JB. Autoantibodies in paraneoplastic syndromes associated with small-cell lung cancer. *Neurology* 1988;38:1391-8.
13. BREAU JL. *Cancérologie encyclopédique de l'étudiant*. Sous la direction du Professeur Lebourgeois, Ed Medsi-McGraw-Hill 1989;343-60.
14. STAHEL RA, GINSBERG R, HAVENMAN K, et al. Staging and prognostic factors in small cell lung cancer. *Lung Cancer* 1989;5:119-26.

Les marqueurs tumoraux sériques des cancers bronchiques à petites cellules

intérêt diagnostique, pronostique et pour la surveillance

Bernard MILLERON

Comme d'autres cancers, mais peut-être plus que d'autres, le cancer bronchique à petites cellules (CBPC) a donné lieu à de nombreuses études ayant trait aux marqueurs tumoraux. Cette abondance de travaux tient à plusieurs facteurs :

Les substances proposées comme marqueurs dans les CBPC (les principales sont recensées sur une liste non exhaustive au Tableau I) sont très nombreuses et variées (hormones, enzymes etc).

Tableau I
Principales substances proposées comme marqueurs
au cours des CBPC

ACTH
ADH
MSH (Mélanocyte-stimulating hormone)
Somatostatine
Béta HCG
Bombesine
Calcitonine
Gastrine
Glucagon
VIP (Vasointestinal polypeptide)
Sérotonine
Rénine
Ribonucléosides urinaires
Chromogranine A
Isoenzyme BB de la Créatine kinase (CKBB).
Enolase neuro-no-spécifique (ENS)

Le diagnostic histologique positif est souvent difficile, même si l'ultramicroscopie puis l'immunomarquage ont pu apporter une aide non négligeable. Il faut noter à ce propos que l'apport d'un marqueur à un diagnostic histologique positif supposerait une sensibilité et surtout une spécificité élevées (Tableau II) et que ces deux paramètres varient de façon inverse en fonction de la valeur seuil.

Les progrès thérapeutiques obtenus pendant ces vingt dernières années dans les CBPC ont rendu souhaitable l'utilisation de techniques de surveillance simples et les marqueurs tumoraux ont sur ce point toujours représenté une voie de recherche séduisante.

Tableau II :
Sensibilité et spécificité

	vrais positifs
Sensibilité =	$\frac{\text{vrais positifs}}{\text{vrais positifs} + \text{faux}}$
	vrais négatifs
Spécificité =	$\frac{\text{vrais négatifs}}{\text{vrais négatifs} + \text{faux}}$

Le rôle des marqueurs tumoraux dans le diagnostic positif des CBPC, leur éventuelle valeur pronostique et leur intérêt dans la surveillance des CBPC seront successivement envisagés.

Rôle des marqueurs tumoraux dans le diagnostic positif des CBPC

Hormones polypeptidiques

La production par la tumeur d'hormones polypeptiques a été essentiellement démontrée pour l'ADH plasmatique, l'ACTH et la calcitonine.

Hormone antidiurétique (ADH)

C'est Schwartz qui le premier en 1957 retient, parmi les étiologies du syndrome de sécrétion inappropriée d'ADH (S.I.A.D.H.), le cancer bronchique. Ce syndrome est relativement fréquent dans ce type de cancers puisqu'il serait observé dans environ 8 % des cas (1).

Une telle élévation d'ADH est possible dans les CBPC, même en dehors de tout signe clinique ou même biologique de syndrome de Schwartz-Bartter : 16 parmi 41 patients par exemple (2) ont des taux d'ADH élevés alors que seulement 4 ont une anomalie de l'osmolarité plasmatique. Au sein des cancers bronchiques, cette hyperproduction d'ADH est très spécifique des CBPC. Néanmoins, même si ce nombre de dosages élevés chez des sujets asymptomatiques n'est pas négligeable, ce chiffre est trop faible pour donner à ce marqueur une quelconque valeur diagnostique.

ACTH

A l'inverse de l'ADH, la production d'ACTH est possible au cours des cancers bronchiques, quelle qu'en soit l'histologie (3). Plusieurs travaux anciens ont porté sur les dosages d'ACTH dans les CBPC notamment (2,4,5) : comme pour l'ADH, les élévations observées ne sont pas assez fréquentes et surtout ici assez spécifiques pour donner à cette hormone un quelconque intérêt diagnostique.

Calcitonine

Comme pour l'ACTH, l'élévation des taux de Calcitonine a été signalée dans tous les types histologiques de cancers bronchique (1). Ceci retire bien sûr toute valeur d'orientation diagnostique à ce marqueur.

Antigène carcinoembryonnaire (ACE)

L'ACE peut être élevé dans tous les types histologiques de cancer bronchique. Ce sont classiquement les adénocarcinomes qui comportent les taux les plus élevés, mais les carcinomes épidermoïdes et les CBPC peuvent également présenter des taux élevés dans 20 % des cas environ : plusieurs études consacrées à l'ACE dans les CBPC (6-10) sont sensiblement concordantes dans leurs résultats (Tableau III).

Le nombre de sujets présentant des valeurs élevées est très dépendant de la valeur seuil : dans une étude par exemple (8), 40/61 sujets ont des taux élevés > 2.5 ng/ml, contre seulement 10 > 20 ng/ml.

D'ailleurs, même pour le diagnostic de cancer bronchique en général, la spécificité est également très dépendante de la valeur seuil, n'approchant 100 % que pour des valeurs très élevées > 70 ng./ml (11).

Ce marqueur n'a donc qu'une faible sensibilité et aucune spécificité : il n'a donc aucune valeur d'orientation pour le diagnostic histologique de CBPC.

Tableau III

Auteurs	Nombre de patients	Valeur seuil ng/ml	Nombre de patients à valeurs élevées
Goslin et al.	85	2.5	66
Woo et al.	80	5	-
Lokich	61	2.5	40
		5	32
		20	10
Laberge et al.	147	10	58
		50	15
Jaques et al.	193	5	84

Marqueurs du tissu neuroendocrine

Les CBPC sont capables de synthétiser, de stocker et de transformer des Amines, faisant appartenir ce type de tumeurs au système APUD (Amine precursor uptake and decarboxylation).

Les applications diagnostiques de ces propriétés sont surtout liées au développement important des techniques d'immunomarquage qui contribuent maintenant largement à l'identification des CBPC au sein de tumeurs indifférenciées quelquefois difficiles à classer.

Un certain nombre de ces substances circulent et peuvent donc être dosées dans le sang périphérique. Ce sont donc des marqueurs potentiels. Il peut s'agir :

- soit de substances trouvées au sein des granules neuro-sécrétoires (Chromogranine A, Bombésine-Gastrin Releasing Peptide, GRP),
- soit d'enzymes tels l'Isoenzyme BB de la Créatine-kinase (CKBB) ou surtout l'Enolase neuro-spécifique (ENS).

Toutes ne sont pas d'égal intérêt.

Chromogranine à sérique

La Chromogranine A est une protéine de 68 000 dalton qui existe à l'état normal dans le tissu APUD et dans les tumeurs issues de ce système tels les CBPC.

Dans une étude prospective (12) les sérums de 46 patients atteints de CBPC ont été comparés à ceux de 78 malades atteints de Cancers non à petites cellules, 39 de bronchopathies obstructives et 20 sujets témoins.

La moyenne des taux des malades atteints de CBPC était significativement supérieure à celle des sujets des autres groupes.

Ces données restent à confirmer dans d'autres études.

Bombésine-GRP

La Bombésine ou GRP a été fréquemment retrouvée dans le tissu tumoral ou dans les lignées cellulaires des CBPC. Quelques publications ont fait état d'un intérêt relatif mais discuté de ce marqueur comme marqueur « potentiel » des CBPC (13-15). Ces études demandent également à être confirmées.

Isoenzyme BB de la créatine-kinase (CKBB)

L'enzyme CKBB a été également noté comme fortement élevé dans les cellules tumorales et les cultures cellulaires des CBPC. Secondairement, cet enzyme a été proposé comme marqueur dans quelques études (16, 17). Il est cependant vraisemblable que la faible sensibilité de ce marqueur (27/85 patients seulement ont des taux élevés (17)) ne permette jamais de confirmer son intérêt diagnostique.

Enolase neuro-spécifique (ENS)

L'énolase sérique neuro-spécifique (ENS), est très vite apparue dès les premières publications (18) comme un marqueur non seulement intéressant pour l'appréciation de l'extension tumorale et le suivi des CBPC, mais également relativement sensible et spécifique.

C'est un enzyme glycolytique composé de sous-unités alpha, bêta ou gamma. L'ENS est le dimère gamma-gamma de l'énolase. Outre le CBPC et les autres tumeurs bronchiques neuro-endocrines, la présence d'ENS a été démontrée au sein d'autres tumeurs, telles le neuroblastome ou le cancer médullaire de la thyroïde.

Plusieurs équipes se sont intéressées au dosage de l'ENS sérique, et accessoirement pleural (19) au cours des CBPC pendant ces dernières années. Deux techniques de dosage sont possibles :

- la méthode radio-immunologique (RIA = radio immuno assay) (18,20) ;
- la méthode immuno-enzymatique (21-23).

Tableau IV :
Valeur diagnostique de l'énolase sérique

	Méthode*	Valeur seuil**	CBPC	Non PC	Contrôlés	SE	SP
Ariyoschi et al.	IE	10	20	54	80	65	95
Carney et al.	RAI	12	94	-	30	69	-
Cooper et al.	RAI	13,5	77	94	184	76	85
Escher et al.	RAI	12	109	51	169	71	87
Jaques.	RAI	12,5	195	-	-	66	-
Johnson et al.	RAI	20	93	-	20	73	-
Milleron et al.	IE	16	71	14	44	57	94
Souquet et al.	RAI	25	82	44		42	97

*IE : Immunoenzymatique, RAI : Radioimmuno-assay

** en ng/ml

SE : sensibilité, SP : spécificité

L'hémolyse, élevant faussement les valeurs d'ENS, est un facteur d'erreur important à connaître (24).

Quelque soit la technique de dosage, les chiffres de sensibilité élevés (en règle largement supérieurs à 50 %) et surtout de spécificité (en règle supérieurs à 90 %) (Tableau IV) donnent à ce marqueur un intérêt diagnostique largement supérieur à celui de tous les autres précédemment étudiés.

Néanmoins trois restrictions sont importantes à retenir :

- Comme pour tous les marqueurs tumoraux, il ne faut pas oublier que la sensibilité et la spécificité sont étroitement liées à la valeur seuil. Dans une étude par exemple (25), selon que cette valeur est de 12,5 ng/ml ou de 25 ng/ml, la sensibilité passe de 67,4 à 42,8, et la spécificité de 75,6 à 77,7.

- A l'échelon individuel, un grand nombre de patients ont des valeurs d'ENS normales ; c'est surtout le fait des CBPC localisés (26), où seulement un peu plus de 40 % des patients ont des valeurs d'ENS anormales. Ainsi dans ces formes localisées, où pourtant le diagnostic histologique est bien plus important que dans les formes disséminées, du fait de l'enjeu thérapeutique possiblement chirurgical, les dosages d'ENS sérique ne sont d'aucun secours pour le diagnostic positif de CBPC.

– Enfin la spécificité est loin d'atteindre 100 % puisqu'environ 10 % des patients porteurs de cancers bronchiques non à petites cellules ont des taux élevés, ce qui retire d'avantage encore à ce marqueur une grande part de son intérêt diagnostique.

Il est possible que dans l'avenir certaines techniques, comme par exemple la détermination du rapport entre l'ENS et l'énolase non neuronale, soient susceptibles d'apporter une augmentation de sensibilité et de spécificité (27).

Ainsi aucun des marqueurs passés en revue ne présente donc une sensibilité et une spécificité suffisantes pour pouvoir bénéficier d'une quelconque valeur diagnostique.

Rôle des marqueurs tumoraux dans la détermination du pronostic des CBPC

L'intérêt pronostique des marqueurs tumoraux sériques des CBPC est en relation avec deux groupes de notion :

D'une part, les dosages initiaux de certains marqueurs tumoraux peuvent avoir en eux mêmes une valeur pronostique :

– soit qu'ils aident à caractériser un groupe de patients dont le pronostic est différent de celui de l'ensemble des malades ;

– soit qu'ils aident à différencier les patients porteurs de tumeurs localisées des disséminées, l'extension tumorale ayant une très importante valeur pronostique : meilleurs taux de réponses, courbes de survie très différentes.

D'autre part, les dosages répétés pendant le premier mois de la chimiothérapie peuvent également être d'un grand intérêt pronostique.

Valeur pronostique des dosages initiaux

Hormones polypeptidiques

La corrélation entre la sévérité du pronostic et l'existence de signes biologiques d'hypercorticisme a été démontrée dans une étude il y a plus de dix ans (4) : dans une série de 157 patients, 5 avaient une production ectopique d'ACTH ; La médiane de survie de ces 5 patients, tous morts à 1 an n'était que de 7 mois, celle des 152 autres qui n'avaient pas de production d'ACTH était de 10 mois et 39 % étaient vivants à plus d'un an.

Dans une autre étude en revanche (2) aucune corrélation n'a pu être démontrée chez 75 patients non traités entre le stade de la maladie et le taux d'ACTH.

Il ne semble pas non plus que l'ADH ait une quelconque valeur pronostique : (5, 28) dans une importante étude par exemple portant sur 250 patients de 1976 à 1980, 18 avaient un S.I.A.D.H. et la survie a été la même qu'il y ait ou non sécrétion d'ADH.

Quant à la calcitonine, dans une étude portant sur 24 patients atteints de CBPC (29) elle semble corrélée à la dissémination tumorale : 16/19 patients porteurs de CBPC disséminés (84 %), ont des taux de calcitonine élevés et 0/5 présentant un CBPC localisé (différence significative). Toutefois, dans un autre travail portant sur un plus grand nombre de patients, il n'y a pas de corrélation entre les taux de calcitonine et l'extension tumorale (2).

Antigène carcinoembryonnaire (ACE)

La corrélation entre l'extension tumorale et les taux d'ACE est largement admise. Ce sont surtout les sujets atteints de métastases, et surtout de métastases hépatiques (8) qui ont des valeurs initiales élevées et cette différence entre les taux initiaux des malades présentant un CBPC localisé et ceux des CBPC disséminés apparaît surtout dans les séries qui portent sur un grand nombre de malades (10).

Il est vraisemblable que la corrélation observée entre taux initiaux et survie (10) soit liée à cette relation avec l'extension tumorale et donc que celle-ci soit à mettre sur le compte de la corrélation entre l'extension et les taux d'ACE.

Marqueurs du tissu neuroendocrine

Deux séries importantes corrélient les taux de CKBB à la dissémination initiale :

- sur 85 patients atteints de CBPC, 27 ont des taux élevés (17). Parmi ceux-ci, 26 s'observaient chez 43 malades atteints de CBPC disséminés, contre 1 seulement chez 42 localisés ;
- de même dans un travail portant sur 123 dosages (10), l'élévation des taux de CKBB chez des sujets non traités est également plus fréquente dans les formes disséminées que localisées.

Dans une autre étude les taux de Chromogranine A sérique sont également corrélés à la dissémination : 53 % des localisés ont des valeurs élevées VS 72 % des disséminés (12)

Pratiquement toutes les études (Tableau V) objectivent une différence très significative entre les taux d'ENS sérique dans les CBPC disséminés et ceux des localisés. Ce sont surtout les patients ayant des métastases osseuses (10) ou hépatiques (10, 30-32) qui ont des valeurs particulièrement élevés. Il y a même pour certains (18, 30) une corrélation entre le taux d'ENS et le nombre de sites métastatiques.

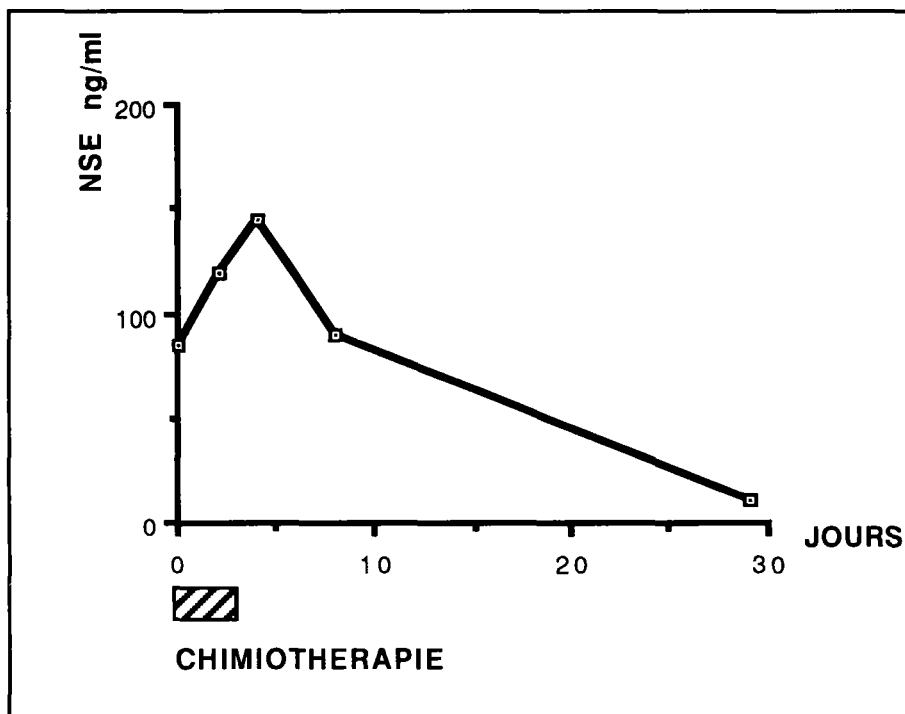
Toutefois, cette différence n'est significative que pour les cancers disséminés par rapport aux cancers localisés ; lorsqu'on s'intéresse aux sous groupes de la classification TNM, elle n'apparaît pas (10) ce qui est sans importance puisque celle-ci ne s'applique pas aux CBPC.

Ainsi les taux initiaux des marqueurs tumoraux sont corrélés de façon inégale à la dissémination tumorale. Parmi les marqueurs d'utilisation courante ce sont l'ACE et surtout l'ENS dont les taux offrent une bonne corrélation avec la dissémination. Il s'agit toutefois d'une corrélation globale et il y a à l'échelon individuel bien des exceptions.

Tableau V :
Enolase initiale et dissémination
(nombre de patients avec valeur initiale élevée)

	Localisés	Disséminés	p
Carney et al.	15/38	49/56	<0,025
Cooper et al.	25/38	34/39	
Escher et al.	34/48	54/55	<0,001
Jaques et al.			<0,001
Johnson et al.	23/39	45/54	<0,001
Milleron et al.	13/31	28/40	<0,01

Figure 1 :
Élévation de l'ENS, immédiatement après
le premier cycle de chimiothérapie (syndrome de lyse)



Ce patient sera en réponse complète à trois mois.

Valeur pronostique des dosages répétés précocement

Seuls les dosages précoces d'ENS ont une valeur pronostique :

Dans une étude préliminaire (21), chez 13 patients, l'ENS a été dosée au troisième jour d'un premier cycle de chimiothérapie de trois jours : tous les patients (7/7) qui avaient des taux très élevés (supérieurs à 100 ng/ml) ont été ultérieurement, lors du bilan du troisième mois, répondeurs à la chimiothérapie. A l'inverse, chez les patients qui devaient être trouvés ultérieurement non répondeurs, les taux étaient constamment bas. Il semblait ainsi que ce syndrome de lyse tumorale observé chez les répondeurs puisse avoir une valeur pronostique (Fig. 1).

Ultérieurement (22, 31, 32), cette notion de prédictivité de la réponse que représente le syndrome de lyse a pu être confirmé : chez 48 patients (32) atteints de CBPC et traités par chimiothérapie, des dosages ont été effectués avant la chimiothérapie (J0) puis au deuxième, quatrième et huitième jour, pendant et après une polychimiothérapie de trois jours. Les variations d'ENS étaient très différentes, aussi bien en valeur absolue que relative, chez les répondeurs et les non répondeurs.

Toutefois, il faut savoir que ce syndrome de lyse tumorale, s'il ne s'observe pratiquement jamais chez les non répondeurs, ne s'observe qu'une fois sur deux chez les malades répondeurs. Ceci lui confère donc une mauvaise valeur prédictive négative.

Il semble aussi que la normalisation de l'ENS dès la fin du premier mois soit un bon élément de prédictivité de la réponse complète et est donc par là même, d'un bon pronostic.

Place des marqueurs tumoraux dans la surveillance de l'évolution des CBPC

Les dosages d'ACTH et d'ADH n'ont aucun intérêt dans le suivi des CBPC (3, 5). Il est des cas où une régression peut être observée lors de la diminution de la masse tumorale, mais ceci est loin d'être constant.

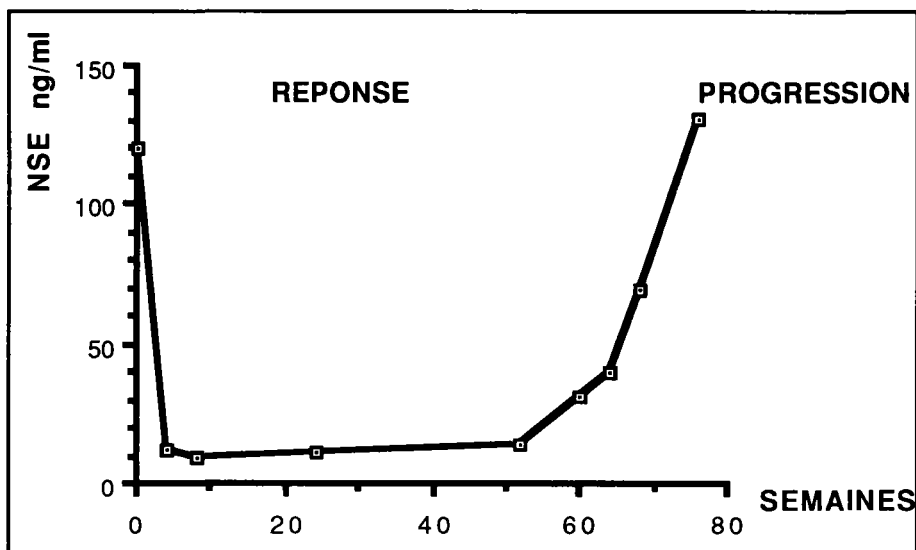
Dans une série, (29) il y a en revanche, lors de dosages itératifs, une corrélation entre les taux de calcitonine et l'évolution mais cette corrélation n'est pas retrouvée dans une autre étude (5).

L'ACE est un assez bon marqueur de l'évolution, particulièrement pour les cas où les taux initiaux sont élevés, la plupart des auteurs n'observant pas de variation significative lorsque les taux initiaux sont normaux. De même, l'isoenzyme CKBB semble également avoir des taux bien corrélés à l'évolution (17)

L'ENS est ici encore le meilleur marqueur. En effet, les dosages répétés d'ENS sont, dans toutes les séries, un excellent reflet de l'évolution de la maladie.

Comme pour l'ACE, ceci est vrai chez les patients dont l'ENS était initialement élevée (30), mais également chez les malades dont l'ENS était initialement basse et qui peuvent, ultérieurement, en cas de progression tumorale, avoir des taux élevés (18).

Figure 2 :
Dosages répétés de l'ENS chez un patient répondeur
à la chimiothérapie puis ultérieurement en progression



Noter la normalisation rapide puis l'élévation avant que la progression ne soit documentée par l'imagerie.

L'élévation d'ENS précède souvent de plusieurs semaines la progression (20, 30, 34), bien avant que celle-ci soit documentée par l'imagerie (Fig. 2) L'intervalle entre la première augmentation d'ENS et la documentation de la progression est très diversement apprécié dans la littérature allant de 0 à 112 jours (médiane 42 jours) (20).

Cette réaugmentation des taux d'ENS lors de la reprise tumorale est tellement classique que l'on peut considérer que l'apparition d'une progression documentée par l'imagerie sans élévation d'ENS doit faire remettre en question le diagnostic de récurrence de CBPC et évoquer la possibilité d'un autre cancer (20).

Non seulement la normalisation de l'ENS mais aussi son maintien à des chiffres normaux, est essentielle à la notion de réponse complète.

Ainsi parmi les très nombreux marqueurs utilisables dans le CBPC, tous ne sont pas d'un intérêt égal : aucun n'a de valeur pour le dépistage ou le

diagnostic de CBPC qui ne peut être qu'histologique. Certains ont un intérêt incontestable pour l'appréciation du pronostic et le suivi évolutif : c'est le fait à des degrés divers de l'ACE, de la Chromogranine, de l'isoenzyme BB de la Créatine Kinase, et surtout de l'ENS qui est incontestablement actuellement le meilleur marqueur tumoral sérique des CBPC.

Références

1. RICHARDSON RL, GRECO A, OLDHAM RK, LIDDLE GW. Tumor products and potential markers in small cell lung cancer. *Seminars in Oncology* 1978;5:253-62.
2. HANSEN M, HANSEN HH, HIRSCH FR, et al. Hormonal polypeptides and amine metabolites in small cell carcinoma of the lung, with special reference to stage and subtypes. *Cancer* 1980;45:1432-7.
3. YALOW RS, EASTRIDGE CE, HIGGINS G, WOLF J. Plasma and tumor ACTH in carcinoma of the lung. *Cancer* 1979;44:1789-92.
4. ABELOFF MD, TRUMP DL, BAYLIN SB. Ectopic adrenocorticotrophic (ACTH) syndrome and small cell carcinoma of the lung Assessment of clinical implications in patients on combination chemotherapy. *Cancer* 1981;48:1082-6.
5. HANSEN M, HAMMER M, HUMMER L. ACTH, ADH, and calcitonin concentrations as markers of response and relapse in small-cell carcinoma of the lung. *Cancer* 1980;46:2062-7.
6. GOSLIN RH, SKARIN AT, ZAMCHECK N. Carcinoembryonic antigen, a useful monitor of therapy of small cell lung cancer. *JAMA* 1981;246:2173-6.
7. WOO KB, WAALKES P, ABELOFF MD, et al. Multiple biologic markers in the monitoring of treatment for patients with small cell carcinoma of the lung. *Cancer* 1981;48:1633-42.
8. LOKICH JL. Plasma CEA levels in small cell lung cancer. *Cancer* 1982;50:2154-6.
9. LABERGE F, FRITSCHÉ HA, UMSAWASDI T, et al. Use of carcinoembryonic antigen in small cell lung cancer. *Cancer* 1987;59:2047-52.
10. JAUQUES G, BEPLER G, HOLLE R, et al. Prognostic value of pretreatment carcinoembryonic antigen, Neuron specific enolase and creatine kinase-BB levels in sera of patients with small cell lung cancer. *Cancer* 1988;62:125-34.
11. BLANCHON F, TERRIOUX P, MILLERON B, ISAAC R, AKOUN G. Critical evaluation of serum levels of carcinoembryonic antigen in respiratory diseases Their usefulness in the diagnosis of primary bronchial cancer. *Communic à la 1st Convention of Soc Eur Pneum, Bruges, 22/09/82.*
12. SOBOL RE, O'CONNOR DT, ADDISON J, et al. Elevated serum chromogranin A concentrations in Small-cell lung cancer. *Ann Int Med* 1986;105:698-700.
13. PERT CB, SCHUMACHER UK. Plasma bombesin concentrations in patients with extensive small cell carcinoma of the lung. *Lancet* 1982;509.
14. WOOD SM, WOOD JR, GHATEI MA, SORENSON GD, BLOOM SR. Is bombesin a tumour marker for small cell carcinoma ? *Lancet* 1982;690-1.
15. BORK E, HOLST JJ, HANSEN M. Pro-GRP is frequently elevated in plasma from patients with small cell lung cancer. *Lung Cancer* 1988;4(S):A22 .

16. COOLEN RB, PRAGAY D. The production of brain-type creatine kinase in the serum of patients with oat cell carcinoma. *Clin Chem*, 1976, 22:1174-5.
17. CARNEY DN, ZWEIG MH, IHDE DC, COHEN MH, MAKUCH RW. Elevated serum creatine kinase BB levels in patients with small cell lung cancer. *Cancer Res* 1984;44:5399-403.
18. CARNEY DN, IHDE DC, COHEN MH, et al. Serum neuron-specific enolase: marker for disease extent and response to therapy of small cell lung cancer. *Lancet* 1982;8272:583-5.
19. SHIMOKADA K, NIWA Y, YAMAMOTO M, SASOU H, MORISHITA M. Pleural fluid neuron-specific Enolase ; a useful diagnostic marker of small cell lung cancer pleurisy. *Chest* 1989;95:602-3.
20. COOPER EH, SPLINTER TA, BROWN DA, MUERS MF, PEAKE MD, PEARSON SL. Evaluation of a radioimmunoassay for neuron specific enolase in small cell lung cancer. *Br J Cancer*;1985;52:333-8.
21. AKOUN GM, SCARNA HM, MILLERON BJ, BENICHOU MP, HERMAN DP. Serum neuron specific enolase. A marker for disease extent and response to therapy for small cell lung cancer. *Chest* 1985;87:39-43.
22. AKOUN GM, MILLERON BJ, SCARNA HM, et al. Serum neuron-specific Enolase variations during the first course of chemotherapy in patients with small cell lung cancer Their value in predicting the response to chemotherapy. *Am Rev Resp dis* 1987;135:A71.
23. ARIOSHI Y, KATO K, ISHIGURO Y, et al. Evaluation of serum neuron-specific enolase as a tumor marker for carcinoma of the lung. *Gann* 1983;74:219-25.
24. ESCHER T, STEINHOL TL, BERG J, et al. Neuron specific enolase:a useful diagnostic serum marker for small cell carcinoma of the lung. *Thorax* 1985;40:85-90.
25. SOUQUET PJ, BARBIER V, GALVAIN D. "Neuron-specific enolase" et cancer du poumon à petites cellules. *Rev Mal Resp* 1987;4:R79.
26. MILLERON B, SCARNA H, BENICHOU M, LIOTE H, AKOUN G. Intérêt du dosage d'énolase neuron spécifique pour le diagnostic, le bilan d'extension et l'évolution des cancers bronchiques à petites cellules. *Rev Mal Resp* 1987;4:R76.
27. VIALARD JL, CAILLAUD D, KANTELP B, MOLINA C, DASTUGUE B. Enzymatic determination of serum neuron-specific enolase in small cell lung cancers. *Chest* 1988;93:1225-33.
28. HAINSWORTH JD, WORKMAN R, GRECO FA. Management of the syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion in small cell lung cancer. *Cancer* 1983;51:161-5.
29. WALLACH SR, ROYSTON I, TAETLE R, WOHL H, DEFTOS LJ. Plasma calcitonin as a marker of disease activity in patients with small cell carcinoma of the lung. *J Clin Endocrinol Metab* 1981;53:602-6.

30. JOHNSON DH, MARANGOS PJ, FORBES JT, et al. Potential utility of serum neuron-specific enolase levels in small cell carcinoma of the lung. *Cancer research* 1984;44:5409-14.
31. MILLERON B, AKOUN G, SCARNA H, BENICHOU M, CADRANEL J. Intérêt des dosages précoces d'Enolase neurono-spécifique sérique pour la prédictivité de la réponse à la chimiothérapie des cancers bronchiques à petites cellules. Communication au Congrès de Pneumologie de langue française Grenoble, 11-13 juin 1987.
32. MILLERON B, CADRANEL J, LIOTE H, et al. Prognostic value of Neuron specific enolase in small cell lung cancer. Fifth world Conference on lung cancer Interlaken, August 28-Sept 1, 1988, *Lung Cancer* 1988;4(S):A 48.
33. FEINTRENIE X, BRIANCON S, PICHENE M, LAMY P. Les marqueurs tumoraux au cours du cancer bronchique: ont-ils une place en pratique quotidienne ? *Rev Pneumol Clin* 1984;40:345-54.
34. BATANDIER C, BRAMBILLA E, JACROT M, et al. Clinical value of an electrophoretic determination of enolase isoenzymes in serum of patients with small cell lung carcinomas. *Am Rev Resp Dis* 1987;135:A71 .

Stratégies thérapeutiques devant les cancers bronchiques à petites cellules

Jean-Marc TOURANI

Le cancer bronchique à petites cellules (CBPC) est une entité clinico-pathologique individualisée depuis plus de 30 ans (1). Il se caractérise par sa très rapide dissémination responsable lors du diagnostic de localisations viscérales extra-thoraciques cliniques ou infra-cliniques chez plus de 70 % des patients (2) et par sa grande sensibilité à la chimiothérapie et à la radiothérapie (3, 4), contrairement aux autres types histologiques de cancers bronchiques.

Depuis ces 30 dernières années, les stratégies thérapeutiques utilisées dans le traitement des CBPC ont évolué. Avant les années 60, la chirurgie et/ou la radiothérapie représentaient les principales thérapeutiques avec des résultats très médiocres en terme de survie. La chimiothérapie a été utilisée dans le traitement des CBPC à partir des années 60. Elle a pris une place de plus en plus importante pour devenir la clé de voûte du traitement des CBPC, associée ou non à la radiothérapie thoracique. Enfin, depuis ces 10 dernières années, après les progrès réalisés par ces associations de chimiothérapie et radiothérapie en termes de réponse au traitement et de survie des patients, la chirurgie peut éventuellement retrouver une place dans la stratégie de traitement de certains patients porteurs d'un CBPC initialement localisé au thorax.

Dans ce chapitre, après avoir défini les facteurs pronostiques qui interviennent dans la réponse tumorale et la survie des patients, nous aborderons successivement les différents moyens thérapeutiques que représentent la chirurgie, la radiothérapie et la chimiothérapie. Enfin, nous terminerons ce chapitre par une synthèse reprenant la place optimale de ces trois thérapeutiques en fonction de l'extension de la maladie lors du diagnostic afin d'établir une stratégie de traitement des patients porteurs d'un CBPC.

Historique

La radiothérapie a joué, pendant de nombreuses années, un rôle prépondérant dans le traitement des CBPC localisés au thorax. Cette place était justifiée essentiellement par l'étude du Medical Research Council qui avait comparé la survie à 5 et 10 ans des patients traités par chirurgie ou radiothérapie (5). Durant les années 60, la chimiothérapie, et en premier lieu la monochimiothérapie par cyclophosphamide, s'est montrée active dans les CBPC disséminés en améliorant la survie des patients (6). Très rapidement, d'autres drogues actives ont été identifiées et proposées dans le cadre de polychimiothérapies. Ces associations ont permis d'obtenir de meilleurs résultats en termes de réponse et de survie (7). L'étape logique suivante a été d'associer la radiothérapie avec une polychimiothérapie. Si l'association chimio-radiothérapie s'est montrée très rapidement plus efficace que la radiothérapie seule (8-10), il a fallu de nombreuses années pour conclure à la supériorité de cette association par rapport à la chimiothérapie seule. Cette difficulté était due à de grossières erreurs de méthodologie dans l'analyse et la comparaison des résultats des différents protocoles et à un mauvais choix des critères d'efficacité. Le taux de réponses et la médiane de survie ne semblent pas être les meilleurs éléments pour juger l'efficacité d'un traitement dans ce type de maladie (11, 12). En effet, dans une maladie où les taux de rémissions complètes se situent aux environs de 50 % et où tous les patients en réponse partielle vont évoluer vers la mort dans un délai assez bref, un traitement qui augmente le nombre de longs survivants peut produire le même taux de réponses et la même médiane de survie qu'un traitement moins efficace. Seul un recul suffisant permettant d'analyser la « queue » de la courbe de survie peut juger du bénéfice d'un traitement par rapport à un autre.

De nombreuses études (13-15), méthodologiquement critiquables ont proposé d'abandonner l'association chimio-radiothérapie au profit de la chimiothérapie seule pour plusieurs raisons :

- la constatation de l'absence de gain en termes de réponse et de médiane de survie ;
- la majoration de la toxicité œsophagienne, cardiaque et pulmonaire liée à la radiothérapie ;
- la myélotoxicité nécessitant une diminution des doses de chimiothérapie ;
- enfin le CBPC est une maladie systémique et la survie dépend des

possibilités de stérilisation des potentielles micro-métastases occultes. Seul un traitement systémique peut contrôler cette maladie systémique en plus de son activité au niveau de la tumeur thoracique. Il a fallu attendre les résultats d'essais randomisés (16-21) pour conclure au bénéfice de l'association chimio-radiothérapie au niveau :

- . du contrôle local (50 % contre 30 %) ;
- . du taux de rechute primitive thoracique (30 % contre 60 %) ; 3) de la survie en rémission complète à 3 ans (30 % contre 10 %).

Si le couplage chimio-radiothérapie a permis d'améliorer le contrôle thoracique de la maladie, bon nombre de patients rechutait au niveau de viscères extra-thoraciques traduisant ainsi l'échec de la chimiothérapie systémique. Afin d'améliorer l'efficacité de la chimiothérapie, maintes stratégies ont été proposées depuis ces 10 dernières années. L'objectif des schémas proposés était d'éviter le développement d'une chimio-résistance soit par alternance de drogues ne présentant pas de résistance croisée (chimiothérapies alternées mensuelles ou hebdomadaires), soit en jouant sur le phénomène « dose réponse » (chimiothérapies intensives associées ou non à une autogreffe de moelle osseuse dans le cadre d'une intensification tardive ou chimiothérapies intensives initiales et répétées). Enfin, depuis ces 5 dernières années, en raison des progrès réalisés dans le traitement des CBPC, la chirurgie thoracique semble retrouver une place au sein des stratégies thérapeutiques d'autant que son intérêt avait antérieurement été démontré chez les patients porteurs de petites tumeurs (T_1 T_2 , N_0 N_1).

Tableau I : Évolution des traitements des CBPC

Traitements	RC (%)	Médiane de Survie (mois)		Survie à 2 ans (%)	
		Loc	Dis	Loc	Dis
Symptomatique	—	3	1-2	< 2	0
Chirurgie	20	3-9	—	4-35	—
Radiothérapie	35	3-9	—	2-7	—
Chimiothérapie					
1 drogue	2	6	4	—	—
n drogues	40	10-14	7-11	5-15	1-3
Chimio-radiothérapie	55-90	12-16	7-11	20-50	2-4

RC : réponse complète ; Loc : localisé ; Dis : disséminé.

Facteurs pronostiques

Avant d'analyser les résultats des différents traitements proposés aux patients porteurs d'un CBPC, il est indispensable d'exposer les facteurs pronostiques de cette maladie, ceux-ci intervenant dans la réponse tumorale au traitement et sur la survie des patients. Ces facteurs pronostiques doivent être pris en compte d'une part dans le choix de la stratégie thérapeutique à proposer aux patients et d'autre part lors de l'analyse de résultats de protocoles. Parmi les nombreux facteurs pronostiques qui ont été identifiés, certains sont fondamentaux et admis par tous les auteurs (extension de la maladie, indice de performance), d'autres plus accessoires ne font pas l'unanimité.

L'extension de la maladie lors du diagnostic de CBPC représente le principal critère pronostique (22). Actuellement les CBPC sont classés en maladie localisée ou disséminée. La maladie est dite localisée (23, 24) quand elle reste confinée à un héli-thorax avec ou sans extension médiastinale homo ou controlatérale, associée ou non à une atteinte ganglionnaire sus-claviculaire homolatérale voire controlatérale. Les épanchements pleuraux homolatéraux à la tumeur bronchique sont inclus dans les formes localisées quelque soit le résultat cytologique ou histologique. Dans tous les autres cas la maladie est dite disséminée.

Cette classification est adaptée au traitement et en particulier à la radiothérapie. Contrairement aux formes disséminées, les formes localisées peuvent bénéficier d'une irradiation thoracique par un seul champ qui englobe l'ensemble des volumes tumoraux. Quelques exceptions sont tout de même à signaler. La présence d'un épanchement pleural homolatéral à la tumeur bronchique rend quasi impossible l'irradiation de l'ensemble du volume tumoral. Cependant, le pronostic des CBPC associés à un épanchement pleural homolatéral étant plus proche de celui des CBPC localisés (25), cette présentation doit être considérée comme une forme localisée. Bien que considérés comme porteurs d'une maladie disséminée, les patients présentant comme seul signe d'une éventuelle dissémination une hyperfixation isolée à la scintigraphie osseuse ont une survie proche de ceux porteurs d'une forme localisée (26). Cela peut s'expliquer par le fait que toute hyperfixation osseuse et particulièrement une fixation unique ne correspond pas nécessairement à une métastase osseuse. Enfin les patients qui présentent comme seule dissémination extra-thoracique une atteinte cérébrale ont une survie qui se rapproche davantage de celle des

patients présentant une maladie localisée. De plus, malgré la chimio-sensibilité des métastases cérébrales, une telle présentation justifie un traitement particulier reposant sur l'irradiation encéphalique à visée curatrice.

Si le pronostic des patients est bien corrélé avec cette classification, celle-ci reste assez grossière et peut être considérée par certains comme insuffisante non pas tant pour la décision thérapeutique que pour l'analyse des résultats. En effet, au sein des formes localisées, la réponse au traitement et la survie des patients diffèrent selon la taille de la tumeur et l'importance de l'atteinte médiastinale. La classification TNM, pour les formes localisées (stades I à III), donne une évaluation plus précise par le T et le N de la masse tumorale et de l'envahissement intra-thoracique. Par contre, dans les formes disséminées (stade IV), le M de la classification TNM reste insuffisant puisqu'il ne précise pas les sites des métastases et le nombre de sites viscéraux envahis, éléments importants du pronostic (27). Il est actuellement possible de séparer les stades IV en IVa (un seul site métastatique) et en IVb (plusieurs sites métastatiques ; 28).

D'autres facteurs pronostiques ont été individualisés par l'étude rétrospective des groupes de patients longs survivants. Ils ne font pas l'unanimité et restent, pour un bon nombre, corrélés à l'extension de la maladie. L'indice de performance intervient comme facteur pronostique tantôt chez tous les patients quelque soit l'extension de la maladie (29, 30) tantôt uniquement chez les patients porteurs d'un CBPC disséminé (31). Enfin pour d'autres, ce critère n'intervient pas de façon individuelle (32, 33) mais associé à l'extension de la maladie.

L'âge (34), le sexe (33, 34, 36) de même que la race (35) sont des facteurs pronostiques non admis par tous. Il semble néanmoins que les femmes de race blanche âgées de moins de 60 ans ont une meilleure survie.

Biologiquement, hormis les marqueurs tumoraux spécifiques qui ont été préalablement exposés dans un autre chapitre, de nombreuses constantes biologiques ont été individualisées et proposées comme indices pronostiques. L'hypoalbuminémie (36), l'hyperuricémie (32, 37), l'élévation des LDH (28, 31, 32, 37) et des phosphatases alcalines (28, 30, 36), l'anémie (37) et la thrombopénie (31) sont souvent considérées comme de marqueurs de mauvais pronostic.

Enfin, certains s'accordent à dire que la survenue d'un zona chez des patients traités pour un CBPC est un élément de bon pronostic (33). Deux

hypothèses peuvent être envisagées : pour certains, cette infection intercurrente peut par stimulation immunitaire être susceptible de contrôler une maladie résiduelle ; pour d'autres, l'infection zostérienne peut aussi être la conséquence d'un traitement (chimiothérapie et/ ou radiothérapie) plus intensif et donc à l'origine de meilleurs résultats en terme de survie.

Au total, le principal facteur pronostique clinique reste l'extension de la maladie lors du diagnostic. Les autres facteurs cliniques ou biologiques ne font pas l'unanimité et ne sont bien souvent que secondaires ou accessoires. Ils traduisent, en général, l'importance de la masse tumorale.

Chirurgie thoracique et CBPC

La chirurgie dans le traitement des patients porteurs d'un CBPC a été abandonnée au début des années 70 essentiellement sur les résultats de l'étude du Medical Research Council (38) qui avait démontré la supériorité (certes mineure) en termes de survie de l'irradiation thoracique par rapport à la chirurgie seule (survie à 2 ans de 10 % contre 4 %). Plusieurs autres essais allaient dans ce sens (39, 40, 41), confirmant l'absence de survie prolongée chez les patients traités par chirurgie seule. Le Tableau II résume les résultats de la chirurgie exclusive chez les patients présentant un CBPC localisé au thorax.

Devant l'absence de progrès majeurs de la chimiothérapie depuis une quinzaine d'années, de nombreux auteurs se sont à nouveau interrogés sur la place éventuelle de la chirurgie au sein de la stratégie thérapeutique des CBPC. Plusieurs arguments plaident en faveur de la chirurgie :

- L'analyse rétrospective d'essais basés sur la chimiothérapie mais dans lesquels certains patients avaient bénéficié d'un geste chirurgical confirment l'impact de la chirurgie sur la survie (Tableau III). Dans l'essai de la Cooperative Veterans Administration and Armed Forces (42), la survie à 5 ans de patients opérés porteurs d'un CBPC localisé au thorax (Stades I + II + III) est de 23 %. Cette survie atteint 41 % chez les patients qui initialement présentaient un CBPC de petite masse tumorale (stade I). Dans ces études, ces bons résultats semblent imputables à la chirurgie et non à la chimiothérapie adjuvante. En effet cette chimiothérapie adjuvante était essentiellement une monochimiothérapie par cyclophosphamide (dont on connaît le faible

impact sur la survie). De plus, elle n'était administrée qu'à seulement la moitié des patients.

- L'étude rétrospective des longs survivants au sein de nombreuses séries montre qu'un grand nombre d'entre eux a bénéficié d'un geste chirurgical à un moment ou à un autre de leur traitement (43-47).

- Parmi les patients répondeurs à la chimiothérapie ou à l'association chimio-radiothérapie, 20 % présentent sur la pièce opératoire une tumeur composite (contingent épidermoïde et/ou adénocarcinome et/ou indifférencié à grandes cellules) associé ou non à un reliquat de carcinome anaplasique à petites cellules (46, 48, 49, 50).

- Chez les patients jugés en rémission complète (avec les moyens d'investigations conventionnels) après chimiothérapie ou chimio-radiothérapie, la chirurgie permet de retrouver une maladie résiduelle dans près de 50 % des cas (51).

- Enfin, après chimiothérapie ou association chimio-radiothérapie, les taux de récurrences locales primitives se situent respectivement aux environs de 70 % (52, 53) et 40 % (54-59), traduisant la médiocrité du contrôle local. Ces taux de récurrences thoraciques primitives seraient inférieurs à 10 % lorsque la chirurgie fait partie de la stratégie de traitement (51).

Si la chirurgie retrouve éventuellement sa place associée à la chimiothérapie ou au couplage chimio-radiothérapie, elle ne doit pas être proposée à tous les patients porteurs d'un CBPC. Son impact sur la survie dépend de l'extension intra-thoracique de la maladie et de la qualité de l'exérèse. La survie à 5 ans des patients opérés se situe entre 50 % à 70 % pour les patients porteurs d'un CBPC de stade I et aux environs de 25 % pour les CBPC de stades II et III (60). De plus, si l'exérèse est incomplète, la survie n'est pas supérieure à celle des patients porteurs d'un CBPC de même taille uniquement traités par chimio-radiothérapie sans chirurgie.(61) Enfin, certains auteurs trouvent une différence en terme de survie en fonction du geste opératoire. Les patients qui ont bénéficié d'une pneumonectomie ont une probabilité de survie à 5 ans de 30 % contre 80 % pour ceux qui ont subi une lobectomie (62). Là encore, la taille de la tumeur a pu intervenir dans la décision de la nature de l'exérèse.

Tableau II : Chirurgie seule dans le CBPC

Auteur (ref)	Patients	Survie
<i>Essais optimistes</i>		
Lennox (73)	159	18 % à 2 et 5 ans
Shields (69)	47	37 % à 5 ans
Shore (74)	54	27 % à 5 ans
<i>Essais pessimistes</i>		
Med Res Council (5)	285	1 % à 5 ans
Mountain (41)	149	méd survie 5 mois
Levasseur (75)	122	méd survie 1 an
Latarjet (76)	406*	8 % à 3 ans
	230**	2 % à 3 ans
Osterling (64)	33#	5 % à 5 ans
	46##	5 % à 5 ans

*Méd survie : médiane de survie ; * : avant 1975 ; ** : après 1975 ;
: patients opérables et opérés ; ## : patients opérables non opérés.*

Ces différents points soulèvent donc un doute sur l'impact de la chirurgie dans la survie des patients porteurs d'un CBPC localisé. L'amélioration de la survie chez les patients opérés est-elle liée au geste chirurgical ou au pronostic spontanément meilleur des petites tumeurs (stade I et II) qu'elles soient ou non opérées ? Deux études plaident plutôt en faveur de la sélection par la chirurgie d'un groupe de patients porteurs d'un CBPC de faible masse tumorale et donc de bon pronostic. Dans l'étude de Toronto, (63) la survie des patients présentant un CBPC de stade I (médiastin indemne) est identique après chirurgie + chimio-radiothérapie ou chimio-radiothérapie. Il en est de même dans l'étude d'Osterling et col. (64) où les patients déclarés initialement opérables ont une survie à 5 ans de 5 % qu'ils aient ou non bénéficié du geste chirurgical.

La chirurgie première, hormis les thoracotomies à visée diagnostique ne peut être proposée qu'à un très petit nombre de patients. Osterling et col. (61) estiment sur une série de 400 patients que seuls 35 % d'entre eux sont initialement opérables. Parmi ces patients, 38 % peuvent bénéficier d'une exérèse complète. Au total, seulement 13 % des patients porteurs d'un CBPC sont justifiables d'une chirurgie première satisfaisante.

Tableau III
Survies des CBPC traités par chirurgie et chimiothérapie

Auteur (ref)	Patients	Type	Survie en RC et commentaires
<i>Chirurgie première</i>			
Friess (46)	15	R	4 (27%) ; f-up $\geq$ 4 ans
Maassen (77)	94	R	21 (22%) ; DS : 3 ans
Sheperd (78)	35	R	15 (43%) ; DS : 1 an
Meyer (79)	10	R	8 (80%) stade I + II ; et DS : 2-5 ans
Osterling (64)	33	R	3 (9%) ; DS : 3, 5 ans
<i>Chimiothérapie première</i>			
Prager (68)	8	P	4 (50%) ; DS : 1 an
Johnson (49)	24	P	4 (17%) ; DS : 1 an
Baker (48)	20	P	12 (60%) ; DS : 1 an
Valdivieso (50)	13	P	6 (46%) ; DS < 1 an
Williams (80)	21	P	7 (33%) ; DS : 1 an

RC : réponse complète ; DS : médiane de durée de surveillance des patients ; f-up : suivi des patients vivants ; Type : type d'étude ; R : rétrospectif ; P : prospectif.

Dans une maladie où la probabilité de micro-métastases occultes lors du diagnostic est importante, une chirurgie première en retardant la chimiothérapie expose à l'éclosion des métastases. La chimiothérapie ou l'association chimio-radiothérapie première suivie d'une chirurgie adjuvante a de nombreux avantages. Elle permet de traiter les éventuelles micro-métastases occultes (65-67). Elle permet d'identifier les bons répondeurs à la chimiothérapie et donc les longs survivants potentiels. Par réduction tumorale, elle permet de rendre opérables des patients porteurs d'un CBPC localisé mais chez qui l'exérèse initiale aurait été incomplète. Grâce à cette chimiothérapie ou chimio-radiothérapie première, la proportion de patients opérables de façon satisfaisante passerait de 10 % à 35 % (49, 68). La chirurgie adjuvante peut stériliser au niveau thoracique des patients porteurs d'un CBPC localisé jugés en réponse complète. En effet, lors de

l'intervention, un reliquat tumoral est retrouvé chez 50 % d'entre eux et un contingent d'un autre type histologique dans 20 % des cas.

Il est actuellement difficile de conclure sur l'intérêt de la chirurgie dans le traitement des CBPC localisés au thorax en l'absence d'essai randomisé portant sur un nombre suffisant de patients. Cette carence provient du fait qu'après chimiothérapie ou chimio-radiothérapie seulement 20 % à 30 % des patients inclus sont opérables.

De plus, si la chirurgie peut diminuer le taux de récurrence thoracique primitive, elle doit être associée à une chimiothérapie efficace capable de stériliser les micro-métastases occultes pour avoir un retentissement sur la survie des patients. Enfin, à la vue des résultats d'études rétrospectives et de quelques études prospectives (43, 47, 60, 69-72), la chirurgie, si elle est envisagée, doit être réservée aux patients porteurs de CBPC localisés de faible masse tumorale (stade I voire II).

Radiothérapie et CBPC

Dans ce chapitre nous allons aborder successivement la place de la radiothérapie thoracique dans les CBPC localisés et disséminés, celle de l'irradiation de l'encéphale à titre prophylactique et curatif, l'irradiation spinale, et enfin les résultats des irradiations hémicorporelles et corporelles totales.

Radiothérapie thoracique et CBPC localisés

Justification

Jusqu'aux années 70, la radiothérapie avait une place importante dans le traitement des CBPC localisés au thorax en raison des mauvais résultats des premiers protocoles de chimiothérapie et de l'échec de la chirurgie. Cependant, malgré des taux de réponses supérieurs à 50 %, (dont 30 % de rémissions complètes), la quasi-totalité des patients décédaient rapidement de dissémination extra-thoracique de la maladie ce qui confirmait le caractère disséminé infra-clinique d'une maladie apparemment localisée au thorax. A partir des années 70, la survie des patients a été améliorée par les progrès réalisés au niveau des polychimiothérapies. Cependant, si une réponse tumorale (dont la moitié de réponses complète) était observée chez plus de 70 % des patients après chimiothérapie seule (81), environ 80 % d'entre eux

rechutaient en premier au niveau thoracique (67,82). Il semblait donc logique de proposer aux patients présentant un CBPC localisé au thorax un traitement associant chimiothérapie et radiothérapie.

L'analyse rétrospective d'essais non randomisés comparant chimio-radiothérapie et chimiothérapie seule a permis de tirer certaines conclusions (59,83) validées plus tard par des essais prospectifs randomisés. L'association chimio-radiothérapie permet d'augmenter le taux de réponse complète et de diminuer le taux de rechute primitive thoracique (84,85). Si les médianes de survie ne sont pas significativement différentes, la survie à 2 ans semble meilleure chez les patients traités par l'association. Enfin, le couple chimiothérapie-radiothérapie est à l'origine d'une toxicité plus importante au niveau pulmonaire, œsophagien et hématologique.

Ces analyses rétrospectives d'essais non randomisés ne sont pas univoques quant à l'intérêt de la radiothérapie en association avec la chimiothérapie, sans doute en raison de nombreux biais dans les critères d'inclusions et dans les caractéristiques des traitements. Ainsi, en raison d'une moindre toxicité des programmes de chimiothérapie seule, les patients présentant un mauvais état général sont plus volontiers traités par chimiothérapie seule. D'autre part, les variations dans les schémas d'irradiation (dose, fractionnement, modalité d'association avec la chimiothérapie) et dans les protocoles de polychimiothérapie (drogues, posologies) expliquent les grandes différences observées au niveau des résultats et rendent difficile les comparaisons. Un protocole associant une chimiothérapie peu efficace à une irradiation thoracique efficace permet de diminuer le taux de récurrence primitive thoracique mais ne contrôle pas les éventuelles micro-métastases occultes (86-88). A l'inverse un protocole qui associe une chimiothérapie efficace à une irradiation thoracique inadéquate permet de limiter l'éclosion de micro-métastases occultes sans contrôle efficace de la tumeur bronchique primitive (89). Dans les deux cas, la survie des patients peut ne pas être améliorée.

Il a fallu attendre les résultats d'essais prospectifs randomisés comparant polychimiothérapie seule à l'association chimio-radiothérapie et le rapport de la conférence de consensus de 1988 sur la place de la radiothérapie dans la stratégie de traitement des CBPC localisés au thorax (90) pour affirmer définitivement le bénéfice apporté par cette irradiation en termes de réponses, de rechutes primitives thoraciques et de survie.

Tableau IV
Associations chimiothérapie radiothérapie,
description des protocoles ramdomisés

Auteur (ref)	CT	RT	Modalités
Bunn (84)	CML/VAP	40 Gy/15F/3s conventionnelle	concomitante
Osterlind (91)	CMVL	40 Gy/10F/4s split course	concomitante
Kies (92)	CMVEA	48 Gy/10F/6.5s split course	séquentielle
Perez (24)	CAV	40 Gy/14F/7s split course	alternée
Birch (93)	CML	45 GY/15F/8s split course	alternée
Ohnoshi (94)	CMVP/EAN	40 Gy/20F/4s conventionnelle	séquentielle
Souhami (95)	AV/MC	40 Gy/20F/4s conventionnelle	séquentielle
Perry (85)	CVEA	50 Gy/25F/5s conventionnelle	concomitante
Creech (96)	CMLAE	50 Gy/25F/5s conventionnelle	séquentielle
Nou (97)	CMAV/CMLV	40 Gy/20F/4s conventionnelle	séquentielle
Carlson (98)	CLVP/EAM	55 Gy/30F/6s conventionnelle	séquentielle
Fox (99)	CAV	40 Gy/20F/4s conventionnelle	séquentielle

CT : chimiothérapie ; RT : radiothérapie ; F : fraction ; s : semaine ;
A : adriamycine ; C : cyclophosphamide ; E : étoposide ;
L : lomustine (CCNU) ; M : méthotrexate ; N : méchloréthamine ;
P : procarbazine ; V : vincristine.

Tableau V
Associations chimiothérapie radiothérapie,
description des protocoles ramdomisés
Contrôle local et survie

Auteur (ref)	Pts	Survie à 2 ans		Contrôle local	
		CT + RT	CT	CT + RT	CT
Bunn (84)	96	28%	12%*	64%	27%*
Osterlind (91)	145	5%	10%	39%	15%*
Kies (92)	93	25%	24%	50%	28%*
Perez (24)	291	28%	19%*	44%	27%*
Birch (93)	369	30%	21%*	40%	26%*
Ohnoshi (94)	52	20%	11%	28%	22%
Souhami (95)	130	14%	12%	28%	32%
Perry (85)	199	25%	8%*	81%	53%*
Creech (96)	232	20%	12%*	—	—
Nou (97)	56	24%	13%	40%	16%*
Carlson (98)	48	42%	42%	71%	42%
Fox (99)	84	15%	2%*	65%	34%*

*Pts : patients ; CT : chimiothérapie ; RT : radiothérapie ; * : $p < 0,05$.*

Actuellement 12 essais prospectifs randomisés ont été rapportés dans la littérature (Tableaux IV et V). Les résultats, là encore sont variables d'un protocole à l'autre en fonction des polychimiothérapies réalisées et des modalités d'irradiation. En effet comme nous le verrons plus loin, la radiothérapie peut être associée à la chimiothérapie soit de façon séquentielle (chimiothérapie + radiothérapie +/- chimiothérapie ; avec un délai pour la chimiothérapie) soit de façon concomitante (chimiothérapie et radiothérapie simultanées) soit enfin de façon alternée (chimiothérapie + radiothérapie + chimiothérapie + radiothérapie +... ; sans délai dans la réalisation de la chimiothérapie).

Modalités pratiques

Actuellement, la majorité des équipes admet et associe la radiothérapie thoracique à la chimiothérapie dans les programmes de traitement des CBPC localisés au thorax. Si la dose délivrée et les

volumes cibles sont actuellement assez bien codifiés, les modalités de réalisation de cette irradiation (continue, fractionnée ou en split-course) et sa place dans le schéma thérapeutique (initiale ou tardive) sont très variables, essentiellement en fonction du type d'association (séquentielle, concomitante, alternée) avec la chimiothérapie. Enfin, depuis quelques années, certains auteurs proposent des irradiation hyperfractionnées à raison de deux ou trois séances quotidiennes afin de diminuer la toxicité pulmonaire et œsophagienne tout en conservant, voir majorant l'effet biologique sur les tissus tumoraux. Toutes ces variations dans les schémas d'irradiation sont à l'origine de calculs très hasardeux de doses biologiques équivalentes.

Dose à délivrer

En raison d'une part de la très grande sensibilité des CBPC à la radiothérapie, et d'autre part de l'efficacité médiocre des premières chimiothérapies qui étaient associées à l'irradiation thoracique, pendant fort longtemps la dose de 25 à 30 Grays a été considérée comme suffisante pour contrôler la tumeur primitive thoracique. En effet, à cette époque, les patients décédaient de métastases avant d'extérioriser une reprise évolutive thoracique. Grâce aux progrès de la polychimiothérapie, la survie des patients porteurs de CBPC s'est améliorée et les doses de 25 Gy ou 30 Gy se sont alors révélées insuffisantes pour assurer un contrôle thoracique correct. Dès 1976, Choi et col. (100) ont démontré une relation dose-efficacité pour l'irradiation thoracique puisque le taux de stérilisation à 4 mois passait de 60 % à 79 % et 88 % respectivement, pour des doses de 30 Gy, 40 Gy et 48 Gy. Par la suite, ces résultats furent confirmés par d'autres équipes (89, 101-104) avec des taux de réponse complète d'environ 30 % et 60 % pour des doses de 30 Gy et 45 Gy. Les taux de rechutes primitives thoraciques eux aussi sont influencés par la dose délivrée. Ils se situent respectivement entre 80 % et 35 % pour des doses qui s'échelonnent entre 25 Gy et 50 Gy (105-107). Ainsi à l'heure actuelle, la dose totale délivrée sur le lit tumoral et le médiastin par une irradiation conventionnelle à raison de 1.8 à 2 Gy par séance, 9 à 10 Gy par semaine doit se situer entre 45 et 55 Gy. Cependant, si l'efficacité de la radiothérapie est corrélée à la dose délivrée, la toxicité rencontrée lors de ces associations de chimio-radiothérapie doit être prise en compte. Comme nous le verrons plus loin, certains artifices peuvent être proposés pour limiter cette toxicité essentiellement hématologique, pulmonaire et œsophagienne.

Volumes cibles

Actuellement, la majorité des auteurs inclue dans le volume à irradier le lit tumoral, le médiastin, le hile homo et contro-latéral et les deux creux sus-claviculaires. Les rechutes thoraciques après irradiation sont liées à la dose délivrée mais aussi au volume irradié. Il est important de laisser au niveau pulmonaire une marge de sécurité de 2 à 3 centimètres afin de limiter les rechutes en bordure de champ. De plus, les volumes à irradier et les champs doivent être définis avant la chimiothérapie (108) et recevoir s'ils sont importants au moins le tiers ou la moitié de la dose totale avant d'envisager une réduction des champs. L'importance des volumes à traiter a été relevée par Perez (109) et White (102). Perez et col. observent 33 % et 69 % de rechutes thoraciques selon que le médiastin et le hile controlatéral font ou non partie du volume cible. White et col. constatent que le taux de rechutes thoraciques est seulement de 34 % si les volumes à irradier ont été définis sur les documents obtenus avant chimiothérapie. Si ces volumes sont limités ou établis sur des documents réalisés après chimiothérapie, le taux de rechutes locales est alors de 69 % ($p = 0,04$). Afin de limiter les rechutes en bordure de champs, certains auteurs proposent une irradiation complète du poumon homolatéral à la tumeur à la dose de 20 Gy puis une réduction des champs en gardant une marge de sécurité de 3 centimètres (110, 111).

Irradiation précoce ou tardive

Quelque soit la façon d'associer la radiothérapie à la chimiothérapie (programmes séquentiels, alternés ou concomitants), l'irradiation peut être proposée précocement ou tardivement. Perry et col (85) dans un essai randomisé à 3 bras (I : CT / RT + CT ; II : CT + CT / RT + CT ; III : CT) ne trouvent pas de différence en terme de réponse entre les bras I et II (irradiation précoce ou tardive) et une tendance à une survie plus longue pour les patients du bras II (irradiation tardive). Cette petite différence en terme de survie peut être liée à une diminution très précoce des doses de chimiothérapie dans le bras I en raison de la toxicité du couplage chimio-radiothérapie précoce. A l'inverse, Murray et col soulignent l'intérêt de la radiothérapie précoce (112). Sur plus de 300 patients, ces auteurs observent un bénéfice en faveur de l'irradiation précoce en terme de réponse (64 % contre 56 %) et surtout un gain en

survie à 3 ans (32 % contre 22 %) et 4 ans (25 % et 15 %). Très récemment, Carlson et col. (98) dans une étude portant sur 223 patients concluent à l'absence de bénéfice sur la survie d'une irradiation tardive par rapport à la chimiothérapie seule, malgré un meilleur contrôle local. Cette dernière étude met en fait le doigt sur le principal problème de ces associations chimio-radiothérapie. La chimiothérapie proposée dans cette étude est très modeste et ne permet vraisemblablement pas de stériliser les éventuelles micro-métastases occultes. En conséquence, malgré un meilleur contrôle local avec la radiothérapie (taux de rechute thoracique 29 % contre 58 %) aucune amélioration n'est observée en termes de survie.

L'obtention d'une rémission complète précoce est l'objectif principal des stratégies de traitement des CBPC. Ce contrôle rapide de la maladie thoracique d'une part diminue le risque de dissémination et d'autre part limite le développement de clones résistants. Les polychimiothérapies à dose conventionnelle ne permettent pas d'obtenir dans la majorité des cas la rémission complète et nécessitent donc l'adjonction précoce de la radiothérapie. Par contre, dans les programmes de chimiothérapie intensive et répétée (111) la radiothérapie peut être plus tardive puisque la chimiothérapie seule permet d'obtenir dans la quasi totalité des cas une stérilisation de la tumeur bronchique primitive. Par ailleurs, en raison du phénomène dose-réponse, cette stratégie de traitement intensif permet un meilleur contrôle des éventuelles micro-métastases occultes.

Modalités d'association

Actuellement, plusieurs façons d'intégrer la radiothérapie au sein de la chimiothérapie sont proposées. L'irradiation alternée et l'irradiation simultanée permettent de délivrer la radiothérapie sans retarder la chimiothérapie ce qui aurait un triple avantage :

- ne pas retarder le traitement systémique des micro-métastases ;
- débiter précocement l'irradiation thoracique ;
- potentialiser la radiothérapie par la chimiothérapie.

A l'inverse, la radiothérapie séquentielle retarde la chimiothérapie le temps de l'irradiation. Parmi les douze essais randomisés (chimiothérapie contre chimiothérapie+radiothérapie) six dont 5 associations séquentielles ne montrent pas de gain en terme de survie (Tableaux IV et V). De plus, parmi 11 essais comparant les taux de rechutes primitives thoraciques, 3 ne montrent pas de gain par

rapport à la chimiothérapie seule. Tous trois associent de façon séquentielle chimiothérapie et radiothérapie. A l'inverse, les associations concomitantes ou alternées montrent toutes un bénéfice en termes de rechute thoracique et hormis l'étude d'Osterling et col, (91) un bénéfice en survie à 2 ans. L'analyse ne doit pas être aussi simpliste et là encore l'intensité de la chimiothérapie et les drogues utilisées doivent être prises en compte. Cependant, les associations concomitantes ou alternées interdisent l'utilisation de certaines drogues en raison de toxicités majeures. Ainsi, les polychimiothérapies comportant entre autres une anthracycline sont difficilement envisageables au sein d'associations concomitantes. De même, les programmes d'alternés sont à l'origine d'une toxicité inacceptable si la chimiothérapie proposée est trop intensive (111). Tout cela rend difficile les comparaisons entre les différents protocoles de chimio-radiothérapie.

Les associations de chimio-radiothérapie sont à l'origine d'une toxicité hématologique, pulmonaire et œsophagienne (113). Afin de limiter les toxicités, certains auteurs ont proposé d'hyperfractionner l'irradiation thoracique en délivrant la dose quotidienne en 2 ou 3 séances (114, 115, 116, 117). Pour une dose totale mathématiquement identique, l'hyperfractionnement diminuerait la toxicité au niveau des tissus sains (poumon en particulier) et augmenterait l'index thérapeutique (118). Hoskin et col. (117) sur 15 patients rapporte une toxicité importante d'un programme de chimio-radiothérapie alternée comportant une irradiation thoracique à 30 Gy délivrée par 2 séries de 15 Gy en 15 fractions sur 5 jours (3 fractions quotidiennes). A l'inverse, Turrisi (114) ainsi que Johnson et col. (116) observent une meilleure tolérance de l'irradiation biquotidienne (45 Gy en 30 fractions et 15 jours) dans leur programme de chimio-radiothérapie concomitante. En terme d'efficacité, aucune analyse ne peut être faite en l'absence d'essais randomisés. Signalons tout de même l'essai non randomisé de Amstrong et col. (115) portant sur 65 patients porteurs d'un CBPC localisé au thorax et traités par une association de chimio-radiothérapie (45 Gy) soit concomitante avec un fractionnement classique quotidien soit séquentielle avec une irradiation biquotidienne. Ces auteurs observent un taux de réponse complète en faveur de l'irradiation bifractionnée (86 % contre 61 % $p = 0,02$) mais un contrôle local à 2 ans meilleur chez les patients ayant reçu une

Tableau VI :
Résultats des protocoles de chimiothérapie radiothérapie
dans les CBPC localisés

Auteur (ref)	pts	RT	CT	Réponses			Survie à 2 ans (%)
				RO (%)	RC (%)	RP (%)	
Bishop (119)	40	séq 50 Gy	CVEP	85	62	23	30
Mc Craken (110)	154	conc 45 Gy	VEP	83	56	27	45
Ngan (120)	48	séq 50 Gy	EPVC	100*	35*	65*	30
Hansen (121)	109	séq 40 Gy	LCM	66	—	—	10
Kwiatkowski (122)	56	conc 50 Gy	CEP	88	57	31	MS : 14 mois
Einhorn (123)	52	conc 30 Gy	CAV ±	100	65	35	30
Arriagada (124)	28	alt 45 Gy	EP	—	86	—	35
	81	alt 55Gy	CAEM	—	86	—	
	64	alt 65 Gy	CAEP	—	69	—	
	29	alt 60 Gy	CAEP	—	79	—	
Turrisi (114)	32	conc 45 Gy#	CAEP	—	94	—	50
Johnson (116)	35	conc 50 Gy#	EP	100	91	19	65
Amstrong (115)	29	conc 45 Gy	EP	—	61	—	19
	36	séq 45 Gy#	CAV/EP	—	86	—	42
Murray (125)	67	conc 30 Gy	CAV/EP	94	70	24	35

*Pts : patients ; RT : radiothérapie ; CT : chimiothérapie ; RO : réponse objective ; RC : réponse complète ; RP : réponse partielle ; MS : médiane de survie ; séq : séquentielle ; conc : concomitante ; alt : alternée ; C : cyclophosphamide ; V : vincristine ; E : étoposide ; P : cisplatine ; L : lomustine ; M : méthotrexate ; * : pré-radiothérapie ; # : hyperfractionnement.*

irradiation conventionnelle (67 % contre 32 % $p < 0,05$). Par ailleurs, le taux de rechute primitive extra-thoracique est similaire dans les 2 groupes excepté pour les rechutes cérébrales plus fréquentes dans le groupe traité par irradiation thoracique bifractionnée mais dans ce groupe, l'irradiation prophylactique de l'encéphale n'était pas systématique. Enfin, la survie à 2 ans est meilleure dans le groupe des patients traités par irradiation conventionnelle (42 % contre 19 % $p < 0,05$).

Radiothérapie thoracique et CBPC disséminés

Si la radiothérapie thoracique est justifiée en association avec la chimiothérapie dans les CBPC localisés au thorax, elle n'améliore ni le taux de réponse ni la survie des patients porteurs d'une forme disséminée (8). La stérilisation par la polychimiothérapie des foyers métastatiques dans ces formes disséminées se situe en dessous de 50 %. Il n'est pas surprenant que l'adjonction d'un traitement local supplémentaire soit un échec au niveau de la survie. Le South-West Oncology Group (126) dans deux essais successifs a traité des patients porteurs de CBPC disséminé par polychimiothérapie associée ou non à une radiothérapie thoracique. Les auteurs ont observé un taux de rechute thoracique supérieur chez les patients traités sans irradiation thoracique mais pas de différence en terme de survie. Ce meilleur contrôle local par la radiothérapie à aussi été constaté par d'autres équipes (59, 127) et dans trois essais randomisés (83, 128, 129) mais là encore sans gain sur la survie des patients. A l'heure actuelle, la radiothérapie thoracique n'améliore pas la survie des patients porteurs d'un CBPC disséminé par rapport à la polychimiothérapie seule.

Cependant, celle-ci n'a pas été testée en association avec des programmes de chimiothérapie intensive initiale et répétée qui permettent d'obtenir un taux de réponse complète beaucoup plus élevé en particulier au niveau des sites métastatiques extra-thoraciques. Dans ces schémas de traitement, l'irradiation thoracique pourrait améliorer le pronostic de ces patients en diminuant l'incidence des rechutes thoraciques.

Enfin, plusieurs auteurs ont proposé, en complément à une chimiothérapie conventionnelle, une radiothérapie thoracique, associée à une irradiation des sites métastatiques (130, 131) ou à une irradiation étendue (121). Aucun bénéfice n'a été constaté en terme de survie. Là encore, cette stratégie n'a jamais été testée avec des polychimiothérapies intensives initiales et répétées.

Radiothérapie étendue et CBPC

En raison de la radiosensibilité du carcinome bronchique à petites cellules, l'irradiation étendue (irradiation corporelle totale ou irradiation héli-corporelle) a été proposée en traitement adjuvant dans les formes localisées au thorax après chimio-radiothérapie thoracique ou à visée curatrice dans les formes disséminées en association avec la chimiothérapie. Dans les formes localisées au thorax, l'irradiation étendue ou l'irradiation corporelle totale adjuvante en prévention des rechutes extra-thoraciques est à l'origine d'une toxicité importante, sans gain sur la survie des patients (121, 132-136). Dans les formes disséminées, l'irradiation héli-corporelle sus et sous-diaphragmatique utilisée seule a permis d'obtenir des réponses objectives avec un faible taux de réponse complète (137, 138). Toutes ces réponses sont en règle générale très brèves. L'étape suivante fut d'associer à ce type d'irradiation une chimiothérapie (135, 139-141). Ces études ont permis de souligner d'une part la difficulté à associer la chimiothérapie avec une irradiation étendue et d'autre part l'absence de gain en termes de survie, les réponses observées étant là encore, de très courte durée.

A l'heure actuelle, l'irradiation étendue (héli-corporelle ou corporelle totale n'a pas trouvé sa place au sein des stratégies de traitement des CBPC localisés ou disséminés. Cet échec peut être lié à la dose délivrée par ces irradiations étendues, héli-corporelles ou corporelles totales, en règle insuffisante pour stériliser des foyers métastatiques patents ou occultes.

Irradiation prophylactique de l'encéphale et CBPC

Lors du diagnostic de CBPC, 10 à 15 % des patients présentent d'emblée des métastases cérébrales (22, 142). Ces localisations encéphaliques sont dans un tiers des cas responsables de manifestations neurologiques. Durant l'évolution de la maladie, 20 % à 40 % des patients initialement indemnes de dissémination encéphalique, développent des métastases à ce niveau. Cette incidence est d'autant plus grande que la survie des patients est prolongée (143, 144). En l'absence d'irradiation prophylactique encéphalique (IPC), la probabilité à 2 ans de développer des métastases cérébrales se situe entre 50 % et 80 % en fonction d'une part du caractère localisé ou disséminé de la maladie et d'autre part de la réponse au traitement (143, 145-147). A l'autopsie, des localisations cérébrales sont retrouvées chez 65 % des patients

(148). Par analogie avec l'IPC réalisée chez des patients porteurs de leucémies aiguës ou de lymphomes de haute malignité, Hansen et col (149) puis d'autres (150-153) ont proposé, à partir des années 70, une IPC dans le traitement des CBPC pour réduire l'incidence des métastases cérébrales. Si l'irradiation prophylactique des viscères extra-thoraciques (irradiation étendue) s'est révélée un échec dans la prévention des rechutes, (121, 136) l'IPC permet de diminuer significativement le taux de rechutes cérébrales (154-157). Une méta-analyse de sept essais randomisés totalisant 702 patients ayant reçu ou non une IPC comprise entre 20 et 40 Gy, confirme ce bénéfice (Tableau VII). Le taux de dissémination cérébrale se situe aux environs de 20 % pour les patients traités sans IPC alors qu'il n'est que de 6 % pour les autres. Anorey et col. (158) observent dans un essai non randomisé un taux de rechutes encéphaliques primitives ou isolées de 35 % (9/25 patients) alors qu'aucun patient ayant bénéficié d'une IPC ne développe de métastases cérébrales. Rosen et col. (159) confirment ces résultats avec un taux de rechutes cérébrales primitives de 17 % contre 0 % dans le groupe ayant reçu une IPC. Komaki et col. (160) observent à deux ans une probabilité de survenue de métastases cérébrales de 3 % et 26 % respectivement chez les patients ayant ou non reçu une IPC. Cette activité préventive de l'IPC semble réservée aux patients mis en rémission complète au niveau thoracique (158, 159). En effet, chez les patients en réponse partielle, le taux actuariel de dissémination encéphalique n'est pas différent qu'ils aient ou non reçu une irradiation prophylactique de l'encéphale. Cela n'est pas surprenant car chez ces patients, la tumeur primitive thoracique non contrôlée est d'une part responsable du décès du patient le plus souvent avant que celui-ci ait le temps de développer des métastases cérébrales et d'autre part à l'origine d'une recontamination de l'encéphale après l'IPC. Chez les patients porteurs d'un CBPC disséminé, la place de l'IPC est encore très discutée (155). Dans les CBPC disséminés, malgré les progrès des polychimiothérapie, le taux de réponses complètes excède rarement 50 % et la médiane de survie reste limitée en raison des rechutes multiviscérales. En conséquence, chez les patients porteurs d'une forme disséminée, le pronostic reste à la rechute thoracique ou viscérale extra-encéphalique.

Si l'irradiation prophylactique de l'encéphale réduit de façon significative la survenue de métastases cérébrales, elle ne semble pas avoir d'impact sur la survie des patients. Aucune étude prospective n'a

Tableau VII
Irradiation prophylactique de l'encéphale
Essais randomisés

Auteur (ref)	Pts	Dose	% de métastases cérébrales			Survie à 5 ans
			avec IPC	sans IPC	Rechutes	
Cox (185)	45	20 Gy	17 %	24 %	p = NS	p = NS
Beiler (150)	54	24 Gy	0 %	16 %	p = 0,05	p = NS
Aisner (186)	29	30 Gy	0 %	36 %	p = 0,02	—
Jackson (187)	29	30 Gy	0 %	27 %	p = 0,05	p = NS
Maurer (188)	163	30 Gy	4 %	18 %	p = 0,009	p = NS
Seydel (189)	271	30 Gy	5 %	21 %	p = 0,05	p = NS
Hirsch (190)	111	40 Gy	9 %	13 %	p = NS	—

*Pts : patients ; Gy : grays ; IPC : irradiation prophylactique de l'encéphale ;
NS : non significatif.*

montré à ce jour un bénéfice de l'IPC en terme de survie. Cependant, comme seulement 20 % à 30 % des patients porteurs d'un CBPC sont en vie à 2 ans et parmi ceux-là, environ 40 % vont développer des localisations secondaires cérébrales, dans la majorité des essais prospectifs le nombre de patients inclus est insuffisant pour avoir une différence statistiquement significative en terme de survie. De plus, si le traitement systémique (polychimiothérapie) et le traitement local thoracique (radiothérapie) qui sont associés à l'IPC sont insuffisants pour l'obtention d'un contrôle satisfaisant de la maladie, le bénéfice de l'IPC est annulé car le pronostic est lié à la rechute locale ou la dissémination multi-viscérale extra-encéphalique (161). Il semble donc justifié de réserver l'irradiation prophylactique de l'encéphale aux patients susceptibles d'être de longs survivants c'est à dire aux patients porteurs d'une maladie localisée au thorax mis tôt en rémission complète par une association de polychimiothérapie et radiothérapie thoracique.

Initialement, en raison de la survie très limitée des patients porteurs d'un CBPC, les auteurs pensaient que l'IPC était anodine et n'entraînait pas de séquelles neuro-psychiatriques. L'existence de longs survivants grâce aux progrès de la chimio-radiothérapie démontre que l'IPC peut être à l'origine d'une détérioration neurologique ou mentale

parfois très sévère dans les mois ou les années qui suivent la radiothérapie. L'incidence de ces séquelles est estimée entre 15 % et 75 % selon les auteurs, la dose administrée et les tests utilisés pour apprécier le retentissement neuro-psychiatrique de l'IPC (157, 162-170). Parmi ces complications en rapports avec l'IPC, il faut distinguer les anomalies scannographiques et les manifestations cliniques. Des anomalies encéphaliques sont décrites au scanner chez 75 % des patients qui ont reçu une IPC. Ces anomalies iconographiques ne sont heureusement pas toujours associées à des manifestations cliniques. Il s'agit le plus souvent de dilatations ventriculaires, d'hypodensités périphériques ou de calcifications intra-parenchymateuses (162, 163, 171). Les séquelles cliniques de l'IPC peuvent aller des troubles mineurs de la mémoire jusqu'à la démence responsable d'un état grabataire bien souvent fatal (165, 172). Les troubles de la mémoire s'observent chez 40 % à 70 % des patients, les perturbations des tests neuro-psychologiques dans 65 % des cas, des anomalies à l'examen neurologique dans 60 % des cas, enfin 50 % des patients présentent des anomalies mentales (157, 162, 163). Il convient tout de même de signaler que ces chiffres ont été recueillis parmi des patients longs survivants qui ont reçu pour la majorité une IPC à des doses pouvant atteindre 50 Gy, administrées avec des fractions parfois supérieures à 3 Gy ou en split-course (162). Les causes de ces détériorations neuro-psychiques ne sont pas claires. Elles peuvent être liées à plusieurs facteurs : l'âge des patients (157), le tabac, la possible présence de syndromes paranéoplasiques, la nature de la chimiothérapie utilisée (procarbazine, méthotrexate, nitroso-urées) (164, 166, 196, 171, 173-176), mais surtout la dose délivrée, l'étalement utilisé et le délai entre la chimiothérapie systémique et l'IPC (169, 176). La toxicité neurologique de l'IPC est d'autant plus importante que la dose totale délivrée est élevée (> 35 Gy), que l'IPC est réalisée pendant la chimiothérapie ou après un très bref intervalle libre (162, 169, 176). La façon de délivrer l'IPC doit aussi être prise en compte. Des fractions quotidiennes supérieures à 3 Gy (162, 177) voire 2 Gy (178) et le split-course, sont à l'origine de séquelles neurologiques plus importantes. Afin de limiter cette toxicité, la dose totale doit être comprise entre 24 et 30 Gy et délivrée de façon conventionnelle (5 jours par semaine) par des fractions ne dépassant pas 2 Gy (9 à 10 Gy par semaines). Elle doit être réalisée à distance de la chimiothérapie (179) pour limiter la toxicité mais aussi pour éviter une recontamination encéphalique après l'IPC

chez des patients qui ne seraient pas vraiment en rémission complète.(114,180) Pour les patients en réponse partielle, l'irradiation de l'encéphale doit être proposée lors de la survenue des métastases avec ou sans manifestations cliniques.

La chimiothérapie, en particulier les polychimiothérapies intensives ont une activité prophylactique sur la dissémination cérébrale. En effet, des réponses complètes et partielles ont été observées avec des polychimiothérapie à fortes doses dans environ 50 % des cas (181-184). Cette notion, à condition d'utiliser des drogues qui ont une activité au niveau cérébrale (nitroso-urées et cisplatine entre autres), permet de retarder l'IPC et ainsi de ne la proposer qu'à des patients en réponse complète.

Irradiation à visée curatrice de l'encéphale et CBPC

La dissémination encéphalique des CBPC est un facteur de mauvais pronostic (152). De plus, la présence de métastases cérébrales augmente le risque de dissémination métastatique, en particulier au niveau épidural (147). Si la médiane de survie des patients qui développent des métastases cérébrales en cours de traitement n'est que de 3 mois, à compter de la date de diagnostic de cette dissémination, le pronostic des patients qui présentent, lors du diagnostic initiale de la maladie, des localisations secondaires exclusivement cérébrales semble cependant meilleur (191, 193) voire identique à celui des patients porteurs d'un CBPC purement thoracique (192, 193). Il convient néanmoins de rester prudent sur l'incidence pronostique des localisations initiales cérébrales.

En effet, il y a une dizaine d'années, les traitements ne permettaient pas d'observer des patients longs survivants et donc des reprises évolutives cérébrales après irradiation encéphalique curatrice (191, 192, 194). Actuellement, avec les progrès des associations chimio-radiothérapie, la survie des patients peut devenir dépendante du délai de la rechute encéphalique (147, 191, 195). La radiothérapie a une bonne activité anti-tumorale immédiate avec une régression de la symptomatologie chez environ 60 % à 80 % des patients (121, 193, 196) et un taux de réponses objectives iconographiques aux alentours de 60 % dont la moitié sont des réponses complètes (30 %) (193, 197-201). Ces réponses en règle ne persistent pas. Leur durée médiane se situe à 10 mois et seulement 20 % des réponses complètes sont stables à 1 an. La chimiothérapie (en particulier la chimiothérapie intensive) a une

activité sur les localisations cérébrales des CBPC (181-184, 202). Cette activité (50 % de réponses objectives dont 10 % de réponses complètes) peut autoriser, chez des patients porteurs d'un CBPC avec localisations cérébrales initiales et asymptomatiques à retarder l'irradiation à visée curatrice de l'encéphale en débutant d'abord le traitement systémique de la maladie.

En raison du pronostic tout de même très péjoratif des patients porteurs d'un CBPC avec localisations cérébrales, les modalités d'administration de la radiothérapie sont très variées. Il semble cependant admis que la dose totale doit être comprise entre 40 et 50 Gy et délivrée par des fractions de 2 ou 3 Gy voire en split-course pour certains. Les modalités d'irradiation doivent tenir compte de l'état physique du patient et de son pronostic. Elles seront différentes chez un patient qui présente des métastases cérébrales initiales associées à une maladie limitée au thorax et chez un patient déjà multi-traité ou d'emblée multi-métastatique, c'est à dire de beaucoup plus mauvais pronostic.

Épidurite métastatique, méningite carcinomateuse et CBPC

Les patients porteurs d'un CBPC peuvent développer une méningite carcinomateuse ou une épidurite métastatique responsable d'une compression médullaire ou d'un syndrome de la queue de cheval (147). Au diagnostic, environ 2 % des patients présentent une épidurite métastatique et moins de 0,5 % une méningite carcinomateuse (147, 192, 203). Durant l'évolution de la maladie, cette probabilité de dissémination augmente avec la survie des patients pour atteindre un plateau à 3 ans qui se situe aux environs de 2,5 % pour les atteintes méningées et selon la présentation initiale (forme localisée ou disséminée) à 4 % et 18 % pour les atteintes épidurales (147, 184, 192, 204-210). Les localisations épidurales sont d'autant plus fréquentes que les patients présentent des métastases cérébrales (147), des foyers rachidiens hyperfixants à la scintigraphie osseuse ou des douleurs rachidiennes (205, 206).

La médiane de survie à partir du diagnostic de méningite carcinomateuse est de 2 mois. Le traitement repose sur l'administration intrathécale de méthotrexate et l'irradiation encéphalique et spinale. Cette association thérapeutique permet une stérilisation du liquide céphalo-rachidien dans 50 % des cas et une régression complète des manifestations neurologiques chez moins de 30 % des patients (152, 192).

La médiane de survie des patients qui développent une atteinte épidurale se situe aux environs de 8 mois à partir du diagnostic (205). Le traitement repose sur l'irradiation de l'axe spinal associée ou non à la chirurgie selon l'importance du retentissement neurologique. La régression des symptômes s'observe chez 30 % des patients.

L'incidence des épидurites métastatiques augmente avec l'amélioration de la survie des patients porteurs d'un CBPC. Pour cette raison et vu le pronostic des patients qui développent une telle atteinte, certains auteurs soulignent l'intérêt d'une irradiation spinale prophylactique au même titre que l'IPC chez les patients porteurs d'un CBPC localisé en rémission complète et donc potentiellement longs survivants (111, 205, 207, 211). D'autres trouvent injustifiée une telle prophylaxie, en raison de l'incidence inférieure à 20 % des épидurites et de la toxicité hématologique occasionnée par une telle irradiation (212).

Chimiothérapie et CBPC

Monochimiothérapie

La chimiothérapie est utilisée dans le traitement des CBPC depuis les années 60. Elle représente actuellement le principal traitement de cette maladie. Elle est le plus souvent utilisée seule dans les formes disséminées et en règle associée à une irradiation thoracique dans les formes localisées au thorax. A l'heure actuelle, nous disposons d'une vingtaine de drogues qui ont démontré leur efficacité dans cette pathologie. Ces drogues ont été étudiées de plusieurs manières, tantôt chez des patients vierges de tout traitement, tantôt chez des patients en rechute ou en échec de première, seconde voire de troisième ligne thérapeutique. Selon la nature de l'essai de phase II, les taux de réponse qui caractérisent l'efficacité de la drogue sont très disparates. A titre d'exemple, chez des patients non antérieurement traités l'étoposide donne des taux de réponses aux environs de 50 % (213). La même drogue administrée à des patients antérieurement traités est à l'origine d'une réponse dans seulement 10 % des cas (214). Il en est de même avec le téniposide (90 % et 15 % de réponses), (215) le carboplatine (60 % et <20 % de réponses), (216, 217) l'épirubicine (50 % et <15 % de réponses) (218, 219) respectivement chez des patients vierges de tout traitement et antérieurement traités. La dose, la voie et le schéma d'administration interviennent aussi dans l'activité des drogues. Dans un essai randomisé chez des patients en majorité

indemnes de tout traitement antérieur, Cavalli et col. (220) démontrent la supériorité en termes de réponses de l'administration orale trois jours consécutifs par semaine d'étoposide à la dose de 170 mg/m²/J (taux de réponses 65 %) par rapport à l'administration orale cinq jours consécutifs toutes les trois semaines d'une dose 170 mg/m²/J (taux de réponses 42 %) ou par rapport à l'administration unique intraveineuse hebdomadaire à la dose de 250 mg/m²/J (taux de réponses 20 %). Tempero et col. (221) confirment l'importance de la dose administrée même chez des patients en rechute ou en échec d'un traitement de première ligne. L'administration intraveineuse d'étoposide aux doses hebdomadaires de 300 mg/m² et 150 mg/m² donne respectivement des taux de réponses de 25 % et 4 %. Il est donc difficile de se faire une idée précise (taux de réponse) de l'efficacité des différentes drogues en monothérapie dans le traitement des CBPC. Le Tableau VIII énumère les drogues considérées comme efficaces dans le traitement des CBPC. Le Tableau IX résume les taux de réponses observés avec ces drogues administrées en seconde ou troisième ligne chez des patients en échec ou en rechute. Si la monochimiothérapie utilisée à partir des années 60 était à l'origine de taux de réponses intéressants, le bénéfice en terme de survie restait très modeste. Il a fallu attendre les polychimiothérapies pour modifier la survie des patients porteurs d'un CBPC localisé au thorax ou d'emblée disséminé.

Tableau VIII
Drogues efficaces dans les CBPC

Agents alkylants

- Cyclophosphamide - Ifosfamide
- Moutardes azotées - Hexaméthylmélamine

Dérivés des Epipodophyllotoxines

- Téniposide - Etoposide

Vinca Alkaloïdes

- Vincristine - Vindésine

Sels de Platine

- Cisplatine - Carboplatine

Autres

- Adriamycine - Epirubicine
- Méthotrexate - Nitroso-urées

Tableau IX
Taux de réponses dans les essais de phase II
chez des patients antérieurement traités

Drogues	Patients	Réponses objectives
Carboplatine	72	9 (13 %)
Cisplatine	159	27 (17 %)
Adrimaycine	14	4 (29 %)
Etoposide	388	42 (11 %)
Vincristine	24	5 (21 %)
Vindésine	100	17 (17 %)
Teniposide	177	18 (15 %)
Ifosfamide	41	6 (15 %)
5 Fluoro-Uracile	26	3 (12 %)
Nimustine	34	3 (9 %)
Cytarabine	36	1 (3 %)
Iproplatine	34	1 (3 %)
Epirubicine	14	1 (7 %)
Mitoguazone	46	1 (2 %)
Mitoxantrone	63	2 (3 %)
N-méthylformamide	25	1 (4 %)

Réponses objectives : réponses complètes et partielles.

Tableau X
Polychimiothérapies séquentielles utilisées dans le traitement des CBPC

Protocoles	Drogues	Posologie	Jours	Fréquence
E	Etoposide	100 mg/m ² /j	J1, J2, J3	3 semaines
P	Cisplatine	80 mg/m ² /j	J1	
		ou 25 mg/m ² /j	J1, J2, J3	
CCC	Cyclophosphamide	1000 mg/m ² /j	J1	3 semaines
AAA	Adriamycine	40 mg/m ² /j	J1	
VV-	Vincristine	1,2 mg/m ² /j	J1	
E-E	Etoposide	80 mg/m ² /j	J1, J2, J3	
MM	Méthotrexate	40 mg/m ² /j	J1	4 semaines
A-	Adriamycine	60 mg/m ² /j	J1	
CC	Cyclophosphamide	1000 mg/m ² /j	J1	
CC	Lomustine (CCNU)	60 mg/m ² /j	J1	
CCC	Cyclophosphamide	600 mg/m ² /j	J1	3 semaines
AAA	Adriamycine	40 mg/m ² /j	J1	
PP-	Cisplatine	25mg/m ² /j	J1, J2, J3	
E-E	Etoposide	80 mg/m ² /j	J1, J2, J3	

Polychimiothérapies

Les polychimiothérapies associant deux, trois, quatre voire cinq drogues ont permis d'améliorer les taux de réponse et surtout la survie des patients porteurs d'un CBPC (222, 223). Les programmes classiquement utilisés (Tableau X) permettent d'obtenir dans les CBPC localisés au thorax des taux de réponses compris entre 85 % et 95 % avec des taux de réponses complètes aux environs de 50 % à 60 % associés à une médiane de survie de 12 à 16 mois et une survie à 2 ans de 15 à 20 %. Dans les CBPC d'emblée disséminés, les taux de réponse sont plus modestes (75 % à 85 % dont 15 % à 45 % de réponses complètes). Malgré cette efficacité, la médiane de survie des patients porteurs d'une forme disséminée ne dépasse pas 10 mois et peu de patients sont en vie à 2 ans. Se heurtant depuis des années à ces résultats, bon nombre d'auteurs propose des stratégies de polychimiothérapies visant à améliorer les pronostics des patients porteurs d'un CBPC. Nous analyserons successivement le nombre optimal de drogues à associer dans ces polychimiothérapies, la durée du traitement, les résultats des polychimiothérapies alternées et des polychimiothérapies hebdomadaires, enfin, l'intérêt des polychimiothérapies intensives qu'ils s'agissent d'intensifications précoces, tardives, uniques ou répétées, associées ou non à une autogreffe de moelle osseuse (AGMO).

Monothérapies versus polychimiothérapies

Si globalement les taux de réponses et les survies observés avec les programmes de polychimiothérapie semblent supérieurs à ceux observés avec les monothérapies (224, 225) peu d'essais randomisés ont été réalisés dans ce sens. Par ailleurs, certaines drogues et en particulier l'étoposide, plus récemment utilisées dans le traitement des CBPC relancent le débat de l'intérêt des traitements multi-drogues agressifs chez certains patients (220, 226).

Dans la méta-analyse de Bunn et col. (225) qui regroupe 1989 patients porteurs d'un CBPC traités uniquement par chimiothérapie les taux de réponses objectives et de réponses complètes sont respectivement de 20 % et 25 % dans le groupe monochimiothérapie (753 patients) et 70 % et 3 % dans le groupe polychimiothérapie (1236 patients). Parmi trois essais randomisés comparant mono et polychimiothérapie (227-229), seule l'étude de Alberto et col. (229) qui compare une polychimiothérapie à 4 drogues et une monothérapie alternée comportant les 4 mêmes drogues n'est pas en faveur de la

polychimiothérapie. Il convient de souligner que deux des drogues utilisées dans ce programme ne font pas partie des plus efficaces dans le traitement des CBPC (Procarbazine, Méthotrexate).

Enfin, en raison de la toxicité hématologique plus importante engendrée par les programmes de polychimiothérapie, les doses de chacune des drogues en association sont bien souvent diminuées. Cette diminution des doses peut à elle seule expliquer que le gain réel en réponse et en survie reste parfois modeste pour des programmes de polychimiothérapies en théorie plus intensifs.

Si l'ensemble des données de la littérature est en faveur des polychimiothérapies, le nombre optimal de drogues à associer dans ces programmes est encore sujet à discussion.

Nombre optimal de drogues

En théorie, pour obtenir une efficacité maximale, il est nécessaire d'associer le maximum de drogues dont les mécanismes d'action intracellulaire sont différents afin d'éviter les résistances croisées. Chacune d'entre elles doit être administrée aux doses maximales tolérables (effet dose-réponse). L'application de ces deux concepts doit permettre d'éviter ou de limiter l'émergence de clones cellulaires tumoraux chimio-résistants (230, 231). Pour de multiples raisons, il est difficile de déterminer de façon précise le nombre optimal de drogues à associer au sein d'une polychimiothérapie de CBPC.

- En règle générale, plus le nombre de drogues est important, plus la posologie de chacune d'elles est faible afin d'éviter une majoration de la toxicité en particulier hématologique (232).

- Dans beaucoup d'études, les drogues utilisées ne sont pas parmi les plus efficaces dans ce type de maladie (233, 234).

- Afin de limiter la myélotoxicité, beaucoup d'auteurs, au delà de quatre drogues utilisent des programmes de chimiothérapie alternée. Ces essais comparatifs font donc intervenir, en plus du nombre de drogues utilisées, une modalité d'administration qui peut aussi avoir une incidence sur les taux de réponses et la survie des patients. De plus, avec de tels schémas alternés, pour chaque drogue, la dose totale administrée dans un intervalle de temps donné est plus faible.

Le Tableau XI rassemble les études randomisées cherchant à établir le nombre optimal de drogues à administrer chez les patients porteurs d'un CBPC. Quatre études comparent les résultats de polychimiothérapies associant deux, trois ou quatre drogues

Tableau XI
Essais randomisés évaluant le nombre optimal de drogues à associer

Auteur (ref)	Drogues	Pts	CBPC	RO (%)	Survie	
					Med (mois)	2 ans (%)
Jett (232)	CAV CAVE	231	Loc	64 70	15,1 12,4	28 19
Sculier (235)	EVd PEVd	221	Loc + Dis	55* 74*	10 11	11 9
Hansen (233)	CM CML	62	Dis	38 58	6* 8*	— —
Hansen (234)	CM CMLV	105	Dis	75 78	6* 8*	— —
Evans (236)	CAV CAV/EP	289	Dis	63* 80*	8* 10*	— —
Wampler (237)	CAV CAV/MEP	147	Dis	39 40	6* 9*	1,2* 5*
Ettinger (238)	CAV CAV/HEM	577	Dis	61 64	10,5 11,5	4* 13*
Havemann (239)	CAV EVdI/PAV/CML	306	Loc + Dis	59 70	9,8 11,3	6* 9*

*Pts : patients ; CBPC : cancers bronchiques à petites cellules ; Loc : localisé ; Dis : disséminé ; RO : Réponses objectives ; Med : médiane de survie ; C : cyclophosphamide ; A : adriamycine ; V : vincristine ; vd : vindésine ; E : étoposide ; P : cisplatine ; M : méthotrexate ; L : lomustine ; H : hexaméthylmélatamine ; I : ifosfamide ; * : p<0.05*

administrées de façon simultanée. Deux de ces essais (233, 234) montrent un avantage en terme de survie en faveur des programmes comportant le plus grand nombre de drogues. Les deux autres (232, 235) ne mettent pas en évidence de bénéfices pour l'un ou l'autre des programmes. Dans ces deux derniers essais, des patients porteurs d'une forme localisée de CBPC ont été inclus. Il est possible que la radiothérapie thoracique administrée chez les patients porteurs d'un CBPC localisé au thorax annule le modeste bénéfice observé lié au traitement comportant le plus grand nombre de drogues, en améliorant le contrôle local quelle que soit la polychimiothérapie. De plus, dans l'étude de Jett et col. (232), la dose de cyclophosphamide du bras à quatre drogues est inférieure à celle administrée dans le bras à trois drogues.

Quatre autres études comparent les résultats des polychimiothérapies à quatre, cinq ou neuf drogues (236-239). Dans ces programmes, celles-ci sont administrées selon un mode alterné et sont comparées à un bras de référence à 3 drogues (CAV : Cyclophosphamide, Adriamycine, Vincristine) largement utilisé à partir des années 80.

Toutes ces études, montrent un gain certes modeste mais significatif en terme de survie en faveur des associations comportant le plus grand nombre de drogues. Les modalités d'administration étant différentes selon le nombre de drogues (séquentielles ou alternées), l'origine de ce bénéfice reste encore sujet à discussion (nombre de drogues ou schéma d'administration).

Si le nombre de drogues associées intervient dans la réponse et la survie, la dose administrée pour chaque drogue au sein de l'association est aussi un facteur déterminant. Ainsi deux études comparant les résultats en termes de réponse et de survie des associations CAV et CAVE (E pour étoposide) (240, 241) objectivent globalement un bénéfice en faveur de l'association à quatre drogues. Dans ces mêmes études, si l'analyse des résultats prend en compte la toxicité de chaque association (CAVE ou CAV), à toxicité hématologique équivalente, le bénéfice en faveur de l'association CAVE disparaît.

L'incorporation du Cisplatine dans les associations de polychimiothérapie représente une évolution importante dans le traitement des CBPC (242). Son association à l'Etoposide est à l'origine d'une synergie démontrée dans les leucémies murines et dans de nombreuses affections malignes (242, 243). Initialement, cette association a été utilisée dans le traitement des patients en échec ou en rechute après une chimiothérapie CAV (242-245). Cette association Etoposide-Platine

(EP) a permis d'obtenir des taux de réponses compris entre 30 % et 50 % (245-248). Ces résultats ont conduit certains auteurs à utiliser l'association EP en traitement initial des CBPC (242, 249, 250). En première ligne, l'association EP (deux drogues) donne des taux de réponses supérieurs à 50 % (244, 249-251) ; c'est à dire au moins équivalents à l'association CAV (trois drogues), (236, 242, 249, 250, 252, 253) mais inférieurs aux associations à quatre ou cinq drogues.

Il semble donc nécessaire d'associer un nombre maximal de drogues et d'administrer chacune d'elles à sa dose maximale tolérable. Cependant, en raison de la toxicité en particulier hématologique occasionnée par la majorité des schémas comportant plus de quatre drogues, la posologie des drogues en particuliers réputées myélotoxiques est bien souvent diminuée. Afin d'éviter cette diminution de doses, certains auteurs ont préféré les polychimiothérapies alternées. Dans de tels programmes thérapeutiques, si la dose instantanée administrée pour chaque drogue correspond à une dose efficace, en raison de l'alternance, la dose délivrée dans un temps donné reste faible.

A l'heure actuelle, trois drogues (Cyclophosphamide, Adriamycine, Vindésine ou Vincristine) ont démontré de façon absolue leur efficacité. A ces drogues, vient s'ajouter l'association Etoposide Cisplatine en raison de sa synergie. L'idéal serait d'administrer ces cinq drogues de façon simultanée aux doses maximales efficaces. En raison de la toxicité hématologique engendrée par de tels schémas thérapeutiques, seules quelques équipes ont actuellement entrepris ces travaux de recherches cliniques dont les premiers résultats semblent prometteurs (111, 293).

Durée optimale du traitement

Le durée optimale du traitement et en particulier la durée de la polychimiothérapie est restée un sujet de discussion jusqu'au milieu des années 80 (223).

Durant les années 70, en raison d'une part de l'amélioration de la survie des patients porteurs d'un CBPC grâce à la chimiothérapie, et d'autre part par analogie aux stratégies thérapeutiques utilisées dans d'autres affections malignes, le traitement des patients présentant un CBPC était poursuivi au minimum un an et souvent plus longtemps (254).

Durant les années 80, comme pour d'autres affections malignes (cancers du sein, maladies de Hodgkin, leucémies aiguës), il est apparu

que des traitements plus brefs étaient à l'origine d'un meilleur confort de vie sans modification de la survie des patients porteurs d'un CBPC (Tableau XII A).

Afin de confirmer ces données et de déterminer la durée optimale de traitement, plusieurs essais randomisés comparant soit les durées de traitement soit l'utilité de traitements d'entretien ont été initiés (223, 250, 255-266). Si globalement la majorité de ces études est en faveur d'un traitement court, en règle inférieur à 6 mois (Tableau XII B), certains commentaires sont nécessaires.

Chez les patients porteurs d'un CBPC localisé au thorax et répondeurs initialement à une polychimiothérapie associée à une irradiation thoracique, il est maintenant bien établi que la poursuite de la chimiothérapie au delà de 6 mois n'améliore pas la survie. Cullen et col. (265) obtiennent chez des patients traités par un programme d'induction associant chimiothérapie et radiothérapie, une survie à 3 ans de 12 % et 10 % ($p = 0,1$) respectivement avec ou sans traitement d'entretien (8 cycles supplémentaires). Ces résultats ont été confirmés par Lebeau et col. (259) qui n'observent pas de différence en terme de survie chez des patients initialement mis en rémission complète et soumis à un traitement d'entretien de 6 ou 12 cycles de chimiothérapie. Chez des patients en réponse partielle après traitement d'induction, la poursuite de la chimiothérapie au delà de 6 mois n'améliore pas la réponse et n'augmente pas la survie. Par contre, le maintien d'une chimiothérapie peut retarder la progression de la maladie (266).

Tableau XII A

Association cav et radiothérapie thoracique durée du traitement chez les patients répondeurs

Auteur	Durée de TT	Pts	RC (%)	Survie	
				Med (mois)	2 ans (%)
Johnson (1978)	4	36	75	18,5	28
Greco (1979)	14	32	91	16	25
Einhorn (1978)	24	19	89	17	26

Durée de TT : durée de traitement en mois ; Méd : Médiane de survie en mois.

Tableau XII B
Durée du traitement, essais randomisés, maladie localisée

Auteur	Durée de TT	RC (%)	Survie en RC à 2 ans (%)
CAV + RT Johnson (1978)	4 mois	75	28
	14 mois	91	25
	24 mois	89	26
CAV + RT Feld (1984)	18 mois	—	19
	61 mois	—	24
EP=RT Woods (1984)	0 CAV	—	22
	6 CAV	—	24

*Durée de TT : durée de traitement en mois; RC : rémission complète ;
 RT : radiothérapie ; NS : non significatif ; C : cyclophosphamide ;
 A : adriamycine ; V : vincristine ; E : étoposide ; P : cisplatine.*

Chez des patients présentant un CBPC disséminé la durée de traitement est encore discutée. Cullen et col. (265) observent des taux de survie à 2 ans de 10 % et 0 % ($P = 0,006$) chez des patients initialement porteurs d'une maladie disséminée mis en rémission complète par une polychimiothérapie d'induction et respectivement soumis ou non à un traitement d'entretien. A l'inverse, Lebeau et col. (259) n'observent pas de différence en terme de survie dans leur essai comparant 6 et 12 cycles d'entretien après obtention de la rémission complète.

Chez les patients en rémission complète d'un CBPC localisé au thorax, il semble donc que la durée optimale du traitement soit au maximum de 6 mois. La poursuite du traitement au delà de 6 mois n'améliore ni le taux de réponse ni la survie et par sa toxicité peut entraver le confort de vie des patients.

Chez des patients partiellement répondeurs, un traitement d'entretien peut tout au plus allonger le délai avant la progression de la maladie, ce qui semble être sans impact sur la survie.

Chez les patients porteurs d'une maladie disséminée en rémission complète après un traitement d'induction, la poursuite de la chimiothérapie au delà de 6 mois peut améliorer le taux de survie en retardant la rechute mais n'est pas à l'origine d'un gain en terme de longs survivants.

Polychimiothérapies alternées

Malgré une grande chimio-sensibilité, la curabilité des patients porteurs d'un CBPC reste jusqu'à présent très faible voire quasi nulle. Ces échecs sont essentiellement liés, d'une part à la présence avant tout traitement de clones cellulaires chimio-résistants et, d'autre part au développement sous traitement d'une chimio-résistance. Au début des années 80, Goldie et Coldman (231, 267) ont proposé un modèle mathématique simple, capable d'évaluer au sein d'une tumeur, en fonction de sa croissance, le nombre de clones cellulaires initialement chimio-résistants et la probabilité de développer de tels clones au fur et à mesure des traitements. Ce modèle prône d'une part l'intérêt des programmes de polychimiothérapies associant le maximum de drogues administrées aux doses maximales tolérables et d'autre part l'avantage des polychimiothérapies alternées utilisant des associations ne possédant pas de résistances croisées.

Basées sur ces hypothèses, deux voies de recherches cliniques ont été développées à partir des années 80, d'un côté les polychimiothérapies alternées qui permettaient d'utiliser un grand nombre de drogues à doses efficaces tout en limitant la toxicité en particulier hématologique et de l'autre, les polychimiothérapies intensives avec ou sans sauvetage médullaire.

Certaines études randomisées ont testé l'intérêt d'un traitement alterné après une période de polychimiothérapie séquentielle d'induction. Les résultats de ces études sont très contradictoires. Sikic (268), Ettinger (269) et Daniels (270) observent un bénéfice en survie chez les patients porteurs d'un CBPC disséminé. A l'inverse, Mehta et col. (271) n'observent qu'une augmentation du délai avant la progression de la maladie et Aisner et col. (272) concluent à l'absence d'avantage en faveur des schémas alternés. Dans ces programmes, le traitement initial séquentiel peut favoriser le développement de clones chimio-résistants avant l'administration du traitement alterné. De plus, si la randomisation entre poursuite du traitement séquentiel et chimiothérapie alternée est réalisée uniquement chez les répondeurs à l'induction séquentielle, la probabilité d'une chimio-sensibilité à la seconde association de l'alternance est aléatoire. De tels essais concluent alors bien souvent en faveur des traitements séquentiels.

Dans les programmes de polychimiothérapie alternée, il est important d'administrer deux associations d'efficacité équivalente, sans résistance croisée afin de juger du bénéfice de l'alternance par

rapport à un ou plusieurs bras contrôles de polychimiothérapie séquentielle testant chacune des associations. En effet, si dans le traitement alterné, une association est moins efficace, elle peut fausser les résultats en particulier si elle est utilisée dans le bras contrôle en administration séquentielle. Trouver deux associations d'efficacité comparable sans résistance croisée était difficile avant l'utilisation de l'association Etoposide-Cisplatine (EP). Cette association s'est révélée au moins aussi efficace en première ligne que la classique association Cyclophosphamide-Adriamycine-Vincristine (CAV). De plus, elle présente une faible résistance croisée vis à vis de l'association CAV avec des taux de réponses compris entre 30 % et 50 % lorsqu'elle est utilisée en seconde ligne chez des patients en échec d'un traitement par CAV (245-248). A l'inverse, chez des patients en échec d'une association EP, le rattrapage par CAV est peu efficace (273).

Trois essais ont comparé l'efficacité d'une alternance CAV/EP par rapport à l'administration séquentielle de l'association CAV puis EP (236, 274) ou CAV (275). Les résultats sont contradictoires puisque deux d'entre elles n'ont pas démontré de supériorité en faveur du schéma alterné CAV/EP (274, 275).

D'autres études randomisées (237-239) ont comparé l'association CAV administrée de façon séquentielle avec une alternance comportant une seconde association à base d'étoposide et/ou de cisplatine (CAV/EPM [M pour méthotrexate] ; EMH [H pour hexaméthylmélatine] / CAV ; EVdI [Vd pour vindésine et I pour ifosfamide] / PAV / CML [L pour lomustine]). Deux de ces études objectivent un modeste avantage en terme de survie en faveur des schémas alternés. L'étude d'Ettinger (238), quant à elle, ne trouve pas de différence. A noter que dans ce programme le traitement alterné débute par un cycle EMH (Tableau XIII).

Afin de mieux préciser l'intérêt des polychimiothérapies alternées, certains auteurs ont proposé de comparer, dans des essais randomisés à 3 bras, chacune des associations administrées selon un mode séquentiel avec leur administration alternée. Livingston et col (276), chez des patients porteurs d'un CBPC disséminé, ont comparé dans un programme à 3 bras l'administration séquentielle des associations CAV et VME par rapport à un schéma d'alternance CAV/VME. La survie observée dans chacun des trois bras est identique (médiane de survie à 8 mois). Deux autres programmes ont testé les associations EP et CAV administrées de façon séquentielle et l'alternance CAV/EP. Tamura et col (277) observent

dans leur essai incluant aussi bien des patients porteurs d'une forme localisée ou disséminée de CBPC un avantage en faveur de la polychimiothérapie alternée. A l'inverse, Roth et col (251) chez des patients porteurs d'une maladie disséminée ne trouvent aucun avantage en faveur du schéma alterné. Les taux de réponses objectives (51 %, 61 %, 59 %), les taux de réponses complètes (7 %, 10 %, 7 %) et des médianes de survie (8,3 mois, 8,6 mois, 8,1 mois) sont respectivement obtenues avec les polychimiothérapies CAV, EP et l'alternance CAV/EP. Dans cette étude, la survie à 2 ans reste toujours inférieure à 10 %.

Cette controverse laisse supposer que dans ces deux essais, les critères d'inclusion et surtout les caractéristiques initiales (facteurs pronostiques) des patients sont différents.

Il semble donc, qu'à l'heure actuelle, les programmes de polychimiothérapies alternées initiés depuis les années 80 n'ont pas montré de supériorité par rapport aux polychimiothérapies séquentielles efficaces. Les résultats de ces différentes études sont parfois contradictoires ; quand un bénéfice existe, il est difficile de faire la part de ce qui revient au schéma d'alternance et au nombre de drogues utilisées (278, 279), le nombre de drogues administrées dans les traitements alternés étant en règle supérieur à celui de l'association séquentielle du bras contrôle. Enfin dans certaines études, la radiothérapie thoracique administrée chez les patients porteurs d'un CBPC localisé peut gommer le modeste bénéfice des schémas alternés en améliorant le contrôle local de la maladie (274, 275, 280). L'autre hypothèse proposée par le modèle mathématique de Goldie et Coldman (effet dose/réponse) sera abordée plus loin.

Polychimiothérapies hebdomadaires

Selon le modèle mathématique de Goldie et Coldman (230, 231), il est en théorie possible de limiter le développement de clones chimio-résistants en utilisant le plus grand nombre possible de drogues efficaces aux doses maximales tolérables à l'aide d'associations alternées ne présentant pas de résistance croisée. L'échec des polychimiothérapies alternées toutes les trois semaines peut être lié au délai entre les cycles puisque deux cycles identiques sont délivrés en moyenne toutes les 6 semaines en alternance avec l'autre association. Il est possible d'intensifier la polychimiothérapie dans le traitement des CBPC et d'autres affections malignes soit en augmentant les doses de chaque drogue dans une ou plusieurs associations, soit en diminuant le délai

Tableau XIII
Polychimiothérapie alternée et CBPC : essais randomisés

Auteurs (Réf) Polychimiothérapies	Pts		RC		Médiane de survie (mois)	
	Loc	Dis	Loc	Dis	Loc	Dis
Daniels (270)						
s : CVLPz+RT+CVLPz	28	56	54%	20%*	10	7*
a : EAM+RT+CVLPz/EAV	28	50	42%	44%*	16	10*
Feld (236)						
s : CAV+EP+RT	146	144	45%	27%*	15,5	8*
a : CAV/EP+RT	154	145	52%	39%*	15	9,6*
Havemann (239)						
s : CAV+RT	53	99	33%	15%	11,1	8,9*
a : EVdI/PAV/CML+RT	51	99	52%	28%	13,4	9,9*
Osterling (287)						
s : CLVE	—	71	—	21%	—	7,5
a : CLVE/EAV	—	66	—	22%	—	7,5
a : CLVE/EAV/PVdH	—	66	—	21%	—	8
Roth (251)						
s1 : EP	—	146	—	7%	—	8,3
s2 : CAV	—	148	—	10%	—	8,6
a : CAV/EP	—	143	—	7%	—	8,1
Ettinger (238)						
s : CAV	—	294	—	16%	—	10,6
a : EMH/CAV	—	283	—	23%	—	11,5
Wampler (237)						
s : CAV	—	84	—	20%	—	6,9*
a : CAV/EPM	—	83	—	23%	—	9,2*
Wolf (246)						
s : IE+CAV	63	99	35%	20%	12,3	11,9
a : IE/CAV	72	87	40%	15%	12,5	10

a : alterné ; s : séquentiel ; RT : radiothérapie ; * : $p < 0,05$; Pts : patients ; Loc : localisé ; Dis : disséminé ; RC : réponse complète ; C : cyclophosphamide ; V : vincristine ; A : adriamycine ; E : étoposide ; P : cisplatine ; M : méthotrexate ; I : lomustine ; Pz : procarbazine ; H : hexaméthylmélatine ; I : ifosfamide ; Vd : vindesine.

Tableau XIV
Chimiothérapies hebdomadaires

	Miles 284	Taylor 285	Wampler 283	Murray 286	Alba 282	CAV/EP# 288
Durée de TT	12	16	12	12	12	18
Doses* / semaines						
Ifosfamide						
T	1	—	—	—	—	—
A	0,73	—	—	—	—	—
Adriamycine						
T	12,5	10	12,5	22	10	8,3
A	9	?	?	19	?	?
Cisplatine						
T	25	15	25	25	12,5	12,5
A	18,2	?	?	23	?	?
Etoposide						
T	75	56	38	89	25	25
A	47,5	?	?	82	?	?
Cyclophosphamide						
T	—	100	88	—	100	100
A	—	?	?	—	?	?
Méthotrexate						
T	—	50	25	—	7,5	—
A	—	?	?	—	?	—
Vincristine						
T	—	0,7	0,7	0,55	1	0,33
A	—	?	?	0,55	?	?

TT : traitement ; T : théorique ; A : administrée ; ? : inconnue ;

* : mg/m²/semaine ; # : alternance CAV/EP toutes les 3 semaines.

entre chaque cycle de polychimiothérapie. Cette seconde attitude (chimiothérapie hebdomadaire) a été utilisée avec succès dans le traitement des lymphomes non hodgkiniens (281). Devant ces résultats, certains auteurs ont proposé cette approche thérapeutique chez des patients porteurs d'un CBPC. Le Tableau XIV résume différents programmes de polychimiothérapie hebdomadaire alternée ou non et compare l'intensité de chaque association en exprimant la posologie de chaque drogue en mg/m²/semaine. Pour information la dernière colonne donne les posologies moyennes hebdomadaires des cinq drogues de l'alternance CAV/EP réalisée toutes les trois semaines.

Dans la littérature, deux essais (282, 283) ne trouvent pas de supériorité en faveur des polychimiothérapies hebdomadaires. Alba et col. (282) utilisent chez des patients porteurs de CBPC localisé (21 patients) et disséminé (41 patients) 6 drogues réparties en 4 associations administrées de façon hebdomadaire durant 12 semaines. Ce schéma d'administration permet d'obtenir des taux de réponses complètes de 42 % et 10 % et des médianes de survie de 8 mois et 7 mois respectivement dans les formes localisées et disséminées. Ces résultats, négatifs chez les patients porteurs de CBPC localisé et superposables à ceux obtenus avec des polychimiothérapies séquentielles dans les formes disséminées, sont peut être dus, d'une part à la durée du traitement (12 semaines) et d'autre part aux diminutions des doses de chimiothérapie par retard des cycles hebdomadaires en raison de la toxicité essentiellement hématologique. En effet, parmi les 62 patients inclus dans cette étude, seuls 32 ont reçu l'ensemble du traitement en 12 semaines. Wampler et col (283) observent, avec une alternance hebdomadaire à six drogues, chez 14 patients porteurs d'un CBPC disséminé, un taux de réponses complètes de 71 % avec une médiane de survie de 9.3 mois et une survie à 2 ans de 7 %. Ce programme donne donc des résultats comparables à ceux observés avec les polychimiothérapies séquentielles mais est à l'origine d'une toxicité hématologique importante avec trois décès par choc septique.

Trois autres essais conduits chez des patients porteurs d'un CBPC localisé au thorax (284, 285) ou disséminé (284-286) donnent, à l'inverse, des résultats qui se comparent favorablement aux schémas d'administration séquentielle ou alternée. Murray et col. (286) observent chez des patients porteurs d'un CBPC disséminé un taux de réponses complètes de 40 % avec une médiane de survie à 14 mois et une survie à 2 ans de 30 % grâce à un programme de chimiothérapie

hebdomadaire à 4 drogues. Miles et col. (284) de même que Taylor et col (285), malgré une toxicité hématologique grade OMS > III imposant des retards de traitement chez plus de 1/3 des patients, observent des résultats favorables chez les patients porteurs de formes disséminées avec des taux de réponses complètes de 44 % et 38 % et des médianes de survie de 11 et 12 mois respectivement pour les premiers (284) et les seconds (285). L'équipe de Miles, par ailleurs, a débuté une étude randomisée comparant leur schéma de polychimiothérapie hebdomadaire à 4 drogues sur 12 semaines par rapport à la classique alternance CAV/EP.

Dans ces cinq études, il est possible de calculer pour chaque drogue la posologie moyenne théorique hebdomadaire (Tableau XIV). La comparaison de ces posologies moyennes hebdomadaires permet d'apprécier la puissance de chaque programme thérapeutique. Ainsi, dans les études d'Alba (282) et de Wampler (283) l'intensité de la polychimiothérapie est comparable voir plus faible que celle de la classique association CAV/EP réalisée toutes les trois semaines. A l'inverse, les programmes de Taylor (285), Miles (284) et Murray (286), qui tous trois montrent un bénéfice certes modeste en terme de survie sont beaucoup plus intensifs que les deux précédents et que l'alternance CAV/EP.

Il semble donc que les programmes de polychimiothérapie hebdomadaire alternée ou non permettent de réaliser une intensification du traitement par rapport aux schémas de polychimiothérapie séquentielle ou alternée toutes les trois semaines (CAV/EP). Cette intensification est à l'origine d'une toxicité, en particulier hématologique qui empêche la poursuite du traitement au delà de 12 à 16 semaines et qui impose, chez plus d'un tiers des patients, des retards du traitement ou une diminution des doses. Cette intensification thérapeutique, peut être plus que l'alternance hebdomadaire, semble être bénéfique en termes de réponses et de survie.

Ainsi, qu'il s'agisse de polychimiothérapies alternées ou de polychimiothérapies hebdomadaires dont l'objectif est essentiellement de réaliser un effet dose-réponse, seule l'intensité du traitement semble être à l'origine d'un bénéfice en termes de survie chez les patients porteurs d'un CBPC.

Chimiothérapies intensives

Une troisième façon d'intensifier le traitement des patients porteurs d'un CBPC repose sur l'administration d'une ou de plusieurs drogues anti-néoplasiques aux doses maximales tolérables. En effet, sur des modèles animaux, il existe une relation logarithmique entre la dose délivrée et le taux de mortalité cellulaire (289-291) et ce phénomène a aussi été démontré avec des tumeurs malignes humaines (289, 290) en particulier dans les programmes de traitement des CBPC où, pour la majorité des drogues utilisées, il existe un effet dose-réponse et un bénéfice pour les patients soumis aux plus fortes doses (292-295). Cette chimiothérapie intensive peut être utilisée soit d'emblée (*chimiothérapie intensive initiale*), soit après un traitement d'induction par polychimiothérapie à doses conventionnelles associée ou non à une irradiation thoracique (*intensification tardive*) avec dans la majorité des cas un sauvetage médullaire par autogreffe de moelle osseuse (AGMO).

Polychimiothérapies intensives initiales

Par leur essai randomisé (292), Cohen et col ont été les premiers à démontrer la supériorité en termes de réponse et de survie des programmes de traitements intensifs initiaux. Sur leurs traces, d'autres ont opté pour cette stratégie thérapeutique mais la majorité des études randomisées comparant polychimiothérapie intensive initiale et polychimiothérapie conventionnelle n'a apparemment pas confirmé le bénéfice en terme de survie de ces schémas intensifs (Tableau XV). A coté de ces études randomisées, d'autres programmes non comparatifs de polychimiothérapie intensive initiale ont été entrepris depuis les travaux de Cohen et col. Là encore, il ne se dégage pas un bénéfice net en termes de survie (jugée sur la médiane) en faveur de ces programmes intensifs (293, 296-300).

Plusieurs commentaires doivent être faits concernant ces résultats avant de condamner la polychimiothérapie initiale intensive. Si l'on compare l'intensité de ces programmes dit intensifs par rapport à des schémas conventionnels tels le CAVE ou l'EP (Tableau XVI) grâce à la méthode proposée par Klasa et col. (301) on s'aperçoit que beaucoup de ces traitements ne sont pas véritablement intensifs. Il est possible de standardiser l'intensité d'un programme de polychimiothérapie en rapportant, pour chaque drogue, la dose totale administrée dans un

temps donné en une dose moyenne/m²/semaine. Ces posologies moyennes hebdomadaires peuvent être comparées à celles de protocoles de référence (CAVE ; EP), (246, 272) et exprimées en pourcentage (dose intensive relative : DIR). La somme des DIR de chaque drogue, en attribuant une DIR = 1 pour les drogues n'ayant pas de posologie de référence, donnera l'intensité relative d'une association de polychimiothérapie. Parmi les dix études retenues (Tableau XVI), seuls deux programmes thérapeutiques (111, 293) réalisent de véritables polychimiothérapies initiales, intensives et répétées. Johnson et col. (293) utilisent une association à 3 drogues de DIR = 7,6. Deux cycles identiques sont administrés chez des patients porteurs d'un CBPC disséminé. Ce programme intensif permet d'obtenir un taux de réponses complètes de 65 % (13/20 patients), une médiane de survie à 9 mois+ mais surtout une survie à 2 ans de 20 % malgré une létalité iatrogénique de 10 % (2 patients). Tourani et col. (111) proposent une association à 5 drogues possédant une DIR = 6,2. Cette association est administrée à trois reprises avant la réalisation d'une irradiation étendue chez des patients porteurs d'un CBPC localisé au thorax. Le taux de réponses complètes histologiques est de 100 % et la survie à 3 et 5 ans de 55 % et 44 %. Aucun décès iatrogénique n'a été observé.

Un second point à prendre en considération est représenté par la différence entre la dose théorique protocolaire et la dose réellement administrée aux patients. Dans beaucoup d'essais publiés, seule la dose théorique est communiquée, or en raison des toxicités rencontrées il existe une différence entre celle-ci et la dose réellement réalisée soit par diminution des doses soit par retard de traitement. En raison de la toxicité plus grande occasionnées par les polychimiothérapies intensives, cette différence est plus importante dans les programmes intensifs. Dans leurs études d'une part Johnson et col (302) soulignent que 20 % des patients soumis à un traitement intensif ont un retard de traitement et Smith et col. (299) insistent sur le fait que seulement 28 % des patients reçoivent la dose théorique initialement prévue. De telles modifications de doses diminuent de façon significative la puissance d'un programme intensif.

Le troisième point à prendre en considération est représenté par le critère choisi pour déterminer le gain en survie de ces programmes intensifs initiaux, à savoir la médiane de survie. Dans la majorité de ces essais, il existe un bénéfice significatif en termes de réponses sans gain sur la médiane de survie. Par contre, bon nombre d'auteurs souligne

Tableau XV
Essais randomisés de chimiothérapie intensive initiale

Auteurs (réf)	mg/m2/cycle			Pts	RC	RP	RO	Méd surv
Cohen (292)	CCNU	MTX	CPM					
	100	15	1000	23	7	15	96%	10 m pr<0,05
	50	10	500	9	—	4	45%	5 m ps<0,05
Fiqueredo (304)	ADR	VCR	CPM					
	60	1	1500	52	11	15	50%	14 m pr=NS
	50	1	1000	51	11	9	39%	12 m ps=NS
O'Donnel (303)	CPM	VCR	CCNU					
	2000	2	100	14	3	3	43%	9 m pr<0,05
	750	2	75	14	8	2	73%	10,7 m ps=NS
Wolff (305)	VP16							
	300			26	—	1	4%	12,6 sem
	600			27	—	2	7%	20 sem pr=NS
	900			26	—	1	4%	22 sem ps=NS
Ihde (306)	VP16	DDP						
	400	135		21	6	12	86%	13 m pr=NS
	240	80		25	8	14	88%	11 m ps=NS
Johnson	CPM	ADR	VCR					
	1200	70	1	101	22	42	63%	7 m pr=0,04
	1000	40	1	146	18	60	53%	8 m ps=NS

Pts : patients; RC : réponse complète; RP : réponse partielle;

RO : réponse objective; pr : p des réponses au traitement; ps : p des survies;

sem : semaine; m : mois; Méd Surv : médiane de survie; CCNU : lomustine;

MTX : méthotrexate; CPM : cyclophosphamide; ADR : adriamycine;

VCR : vincristine; VP16 : étoposide; DDP : cisplatine.

l'existence, dans ces différents programmes intensifs randomisés ou non, d'un nombre non négligeable de survivants à long terme. Aisner et col (296) dans un programme intensif initial s'adressant à des patients porteurs d'un CBPC localisé au thorax rapportent une médiane de survie à 18 mois mais observent une survie à 3 ans de 33 %. Il en est de même dans l'essai randomisé de O'Donnell et col (303) qui n'observent des longs survivants que dans le bras de traitement intensif. Smith et col (299) rapportent des survies à 2 ans de 24 % pour les formes

Tableau XVI A
Programmes de polychimiothérapie intensive initiale, calcul de l'intensité de dose (mg/m²/semaine)

	C	A	V	E	P	M	Hx	L
Evans (249)	—	—	—	100	25#	—	—	—
Aisner (272)	330#	15#	0,45#	83#	—	—	—	—
Johnson (293)	950	—	—	300	30	—	—	—
Aisner (296)	266	10	—	80	11	—	—	—
Markman (297)	400	11,5	0,23	125	—	5	33	—
Tatcher (298)	833	—	—	133	—	33	—	—
Smith (299)	500*	—	—	75	100+	—	—	—
Prendiville (300)	666	—	0,16	133	16,6;50+	—	—	—
Lowenbraum (307)	333	13,3	0,33	100	—	—	—	—
	400	23,3	0,33	—	—	—	—	—
O'Donnell (303)	250	—	0,66	—	—	—	—	24
	666	—	0,66	—	—	—	—	33
Johnson (302)	330	13,3	0,33	—	—	—	—	—
	400	23,3	0,33	—	—	—	—	—
Tourani (111)	500	18	1\$	112	30	—	—	—

C : cyclophosphamide ; A : adriamycine ; V : vincristine ; E : étoposide ;
P : cisplatine ; M : méthotrexate ; Hx : hexaméthylmélatamine ; L : lomustine
* : conversion ifosfamide/cyclophosphamide ; + : Carboplatine ;
\$: vindésine ; # : posologies de référence.

localisées et 14 % pour les formes disséminées alors que les médianes de survie sont respectivement à 19 mois et 9,5 mois. Enfin Prendiville et col (300) dans leur programme intensif qui s'adresse à des patients porteurs d'un CBPC localisé observent une survie à 2 ans de 32 % malgré une médiane à 15 mois. Ces observations semblent confirmer que la médiane de survie est un mauvais critère comme nous l'avions précédemment postulé.

Le quatrième point à prendre en compte dans l'analyse des résultats de ces polychimiothérapies intensives initiales est le fait que certains de ces programmes n'appliquent le concept d'intensité que pour une ou deux drogues seulement. Ces drogues sont essentiellement la cyclophosphamide et/ou l'étoposide (297,298). Dans de tels programmes dits intensifs, la DIR totale malgré tout reste faible (Tableaux XVI A et B). Enfin, le cinquième point à considérer dans l'interprétation des résultats de ces polychimiothérapies intensives initiales est la place

Tableau XVI B
Programmes de polychimiothérapie intensive initiale,
calcul de la dose intensive relative (dir)

	C	A	V	E	P	M	Hx	L	Dir&
Evans (249)	—	—	—	1,2	1,00#	—	—	—	2,2
Aisner (272)	1,00#	1,00#	1,00#	1,00#	—	—	—	—	4,0
Johnson (293)	2,8	—	—	3,6	1,2	—	—	—	7,6
Aisner (296)	0,8	0,6	—	0,96	0,44	—	—	—	0,76
Markmann (297)	1,2	0,77	0,51	1,5	—	1	1	—	5,9
Tatcher (298)	2,5	—	—	1,6	—	1	—	—	5,1
Smith (299)	1,5*	—	—	0,9	1+	—	—	—	3,4
Prendiville (300)	2*	—	0,35	1,6	0,66;0,5+	—	—	—	5,1
Lowenbraum (307)	1,00	0,88	0,73	1,2	—	—	—	—	3,8
	1,2	1,5	0,73	—	—	—	—	—	3,4
O'Donnell (303)	0,75	—	1,4	—	—	—	—	1	3,1
	2,00	—	1,4	—	—	—	—	1,3	4,7
Johnson (302)	1,00	0,88	0,73	—	—	—	—	—	2,6
	1,2	1,5	0,73	—	—	—	—	—	3,4
Tourani (111)	1,5	1,2	1,00\$	1,3	1,2	—	—	—	6,2

C : cyclophosphamide ; A : adriamycine ; V : vincristine ; E : étoposide ;

P : cisplatine ; M : méthotrexate ; Hx : hexaméthylmélamine ; L : lomustine ;

* : conversion ifosfamide/cyclophosphamide ; + : Carboplatine ;

\$: vindésine ; # : posologies de référence. DIR& : dose intensité relative de l'association.

accordée par certains auteurs à l'irradiation thoracique. Bon nombre d'entre eux ne base leurs traitements intensifs que sur la chimiothérapie et oublient le bénéfice obtenu en termes de contrôle local par l'adjonction d'une irradiation thoracique chez les patients porteurs d'un CBPC localisé. Ainsi, Smith et col. (299) proposent, associée à leur programme de chimiothérapie initiale intensive, une irradiation thoracique à 30 Gy dans les formes localisées et observent une rechute primitive thoracique chez environ la moitié des patients. O'Donnell et col. (303) rapportent dans leur essai randomisé un gain en termes de survie chez les patients porteurs d'un CBPC disséminé et soumis au programme intensif. Par contre, ce bénéfice n'est pas rapporté chez les patients porteurs d'un CBPC localisé. Chez ces patients, à la polychimiothérapie intensive est associée une radiothérapie thoracique à 30 Gy dont on connaît maintenant l'insuffisance.

Au total, la quasi totalité des études visant à démontrer l'efficacité des polychimiothérapies intensives initiales et répétées n'a pas mis en œuvre tous les éléments thérapeutiques et les connaissances accumulés jusqu'à présent. Pour beaucoup d'entre elles, le calcul de la DIR théorique confirme le caractère peu intensif de la chimiothérapie. Peu de données sont fournies concernant la DIR délivrée aux patients. Souvent l'intensification de doses porte sur une ou deux drogues. La place de la radiothérapie thoracique dans les formes localisées est souvent négligée. Enfin le critère de la survie pris en référence (médiane de survie) ne semble pas le meilleur puisque la majorité des auteurs signale des taux non négligeables de patients longs survivants dans ces programmes intensifs malgré l'absence d'amélioration des médianes de survie. Seuls deux essais, l'un dans les formes disséminées (293) utilisant de fortes doses de chimiothérapie (DIR = 7,6), l'autre dans les formes localisées (111) associant à une chimiothérapie intensive (DIR = 6,2) une irradiation thoracique à 55 Gy démontrent l'intérêt de la polychimiothérapie intensive initiale et répétée en termes de réponses (effet dose-réponse) et de survie (effet dose-survie) dans le traitement des patients porteurs d'un CBPC.

Les intensifications tardives

Le devenir des patients porteurs d'un CBPC localisé ou disséminé mis en rémission complète par une polychimiothérapie associée ou non à la radiothérapie est différent de celui des patients en rémission complète d'une maladie de Hodgkin, d'un lymphome non hodgkinien ou d'un cancer avancé du testicule. En effet, plus de 80 % d'entre eux rechutent dans les deux ans qui suivent la rémission, ce qui les rapprochent du devenir des patients porteurs d'une leucémie aiguë myéloblastique (LAM) ou d'un cancer de l'ovaire à un stade avancé. Pour cette raison, certaines équipes proposent la même stratégie thérapeutique que chez les patients atteints d'une LAM c'est-à-dire une intensification tardive après obtention d'une rémission complète ou éventuellement partielle (308). Dans ces programmes, l'intensification tardive fait suite à un traitement conventionnel par polychimiothérapie et s'associe en règle générale à un sauvetage médullaire par autogreffe de moelle osseuse (AGMO). L'analyse globale de dix études testant ce concept chez des patients répondeurs (RC ou RP) à un traitement initial conventionnel ne plaide pas en faveur de cette approche thérapeutique puisqu'il ne se dégage pas de bénéfice évident en termes de survie (Tableau XVII).

Cependant avant de conclure définitivement à l'échec des intensifications tardives certaines remarques doivent être faites.

Dans ces études, le nombre de patients qui après le traitement d'induction reçoivent l'intensification tardive est très faible. Il représente 15 % à 35 % des patients initialement inclus. Ce faible nombre de patients évaluable ne permet pas de se faire une idée exacte du bénéfice en termes de survie des traitements intensifs tardifs dans cette pathologie. Cette faible proportion de patients qui reçoivent l'intensification tardive est due, outre les patients qui refusent l'intensification tardive, à ce que d'une part seuls les patients en réponse complète ou partielle sont concernés et d'autre part, un certain nombre de patients ne peut bénéficier de l'intensification en raison de la toxicité préalablement rencontrée lors de l'induction. Cette sélection, comme nous le verrons plus loin peut intervenir dans la survie des patients qui reçoivent l'intensification tardive. De plus, en raison de ce petit nombre de patients, bien souvent, les formes localisées et disséminées (de pronostics totalement différents) sont mélangées dans l'analyse des résultats.

La mortalité liée à l'intensification tardive est loin d'être négligeable puisqu'elle se situe selon les équipes entre 10 et 30 % (309). Dans ces programmes qui évaluent si peu de patients, de tels chiffres sont évidemment à prendre en compte dans l'interprétation des survies. Actuellement, cette létalité iatrogénique peut être diminuée grâce aux progrès de la réanimation hématologique et à l'utilisation des facteurs de croissance hématopoïétique (310) bien que leur place soit encore controversée (311, 312).

Comme pour les chimiothérapies initiales intensives beaucoup d'auteurs oublient la place de la radiothérapie dans le contrôle local des CBPC limités au thorax. Ainsi, Humblet et col. (313) qui n'utilisent pas la radiothérapie thoracique chez 16 patients porteurs d'un CBPC localisé observent une rechute primitive thoracique chez 15 d'entre eux. Marangolo et col. (314) de même que Souhami et col (315, 316) qui administrent une irradiation thoracique inférieure à 45 Gy, observent respectivement des rechutes thoraciques isolées chez 9/11 patients et 12/27 patients.

L'efficacité de ces programmes d'intensification tardive en termes de réponse tumorale peut être jugée chez les patients en réponse partielle avant la chimiothérapie intensive ou chez des patients en rechute après traitement conventionnel. L'intensification tardive chez

des patients en réponse partielle permet d'obtenir un taux de réponses complètes qui se situe en fonction de la polychimiothérapie initiale entre 20 % et 40 %. La majorité des auteurs s'accorde à souligner le fait que ces rémissions complètes tardives sont de courte durée (quelque mois). Lorsque l'intensification tardive est proposée à des patients en rechute (317, 318), elle permet d'obtenir des taux de réponses complètes compris entre 30 % et 50 %. Là encore ces réponses complètes sont de courte durée (1 à 8 mois ; médiane : 2 mois).

Plusieurs raisons peuvent être invoquées pour expliquer cette modeste efficacité. Ces programmes intensifs tardifs administrent en règle générale une seule fois, une ou deux drogues à forte dose. Les drogues les plus utilisées sont la cyclophosphamide (309, 313, 319, 320) l'étoposide (309, 314, 320) ou une nitroso-urée (313). La réalisation tardive de l'intensification après plusieurs cycles de chimiothérapie à doses conventionnelles va à l'encontre de l'hypothèse élaborée à partir du modèle mathématique de Goldie et Coldman (230, 231). Rappelons que ce modèle prône la réalisation d'emblée de polychimiothérapies associant le maximum de drogues efficaces aux doses maximales tolérables afin de limiter l'émergence de clones chimio-résistants. De plus, la majorité de ces programmes d'intensification tardive (6/10 études du Tableau XVII) utilise une ou plusieurs drogues déjà administrées à doses plus faibles lors de l'induction. Cette stratégie doit majorer l'émergence de clones chimio-résistants au sein de la tumeur (315) par une analyse séquentielle de la régression tumorale chez des patients porteurs de CBPC traités d'emblée et à deux reprises par de fortes doses de cyclo-phosphamide associées à une AGMO, observent une régression tumorale majeure après le premier traitement intensif et un très faible gain après la seconde intensification. De plus, aucun bénéfice en termes de survie n'est constaté avec ces deux traitement intensifs par rapport à une première étude ne comportant qu'un seul traitement intensif par cyclophosphamide (316).

Ces derniers auteurs comme d'autres (309, 313) concluent à l'émergence rapide (ou la sélection) de clones cellulaires chimio-résistants vis à vis des drogues données de façon itérative à doses conventionnelles lors du traitement d'induction. Cette chimio-résistance ne semble pas être levée par l'augmentation de doses lors de l'intensification tardive.

Le dernier problème que soulèvent ces programmes d'intensification tardive est représenté par l'autogreffe de moelle osseuse. Tout d'abord,

Tableau XVII
Intensifications tardives avec autogreffe de moelle osseuse

Auteurs (réf)	Pts	CT Int	RT	Stades	AGMO (%)	DC (%)	NRC (%)	Surv RC
Smith (322)	36	MCT	—	L/D	38	3	33	8% à 1,5 an
Sculier (323)	15	P CT*	—	L/D	—	7	42	7% à 1 an
Stewart (334)	10	P CT*	ICT	L/D	—	30	40	10% à 1 an
Klastersky (335)	13	P CT*	—	L/D	32	15	25	8% à 1 an
Spitzer (320)	32	P CT	Loc	L	37	0	47	19% à 3 ans
Humblet (313)	19	P CT	—	L/D	19	21	40	17% à 2 ans
Banham (336)	45	P CT*	Loc	L/D	25	2	18	4% à 1,5 an
Cornbleet (337)	5	MCT	Loc	L**	18	0	—	20% à 1 an
Ihde (309)	8	P CT*	Loc	D	28	25	20	0% à 2 ans
Marangolo (314)	11	MCT*	Loc	L/D	44	0	20	20% à 2 ans

Pts : patients ; CT Int : chimiothérapie intensive avant AGMO ;

RT : radiothérapie ; AGMO : taux de patients qui ont reçu l'intensification tardive ; NRC : réponse complète obtenue par l'intensification tardive.

DC : taux de décès ; Surv RC : survie en rémission complète ;

MCT : monochimiothérapie ; PCT : polychimiothérapie ;

** : drogues déjà utilisées durant l'induction ; L : localisé ; D : disséminé ;*

*** : intensification chez patients en rémission complète ;*

ICT : irradiation corporelle totale ; Loc : irradiation thoracique.

ce sauvetage médullaire est encore très discuté. Initialement l'AGMO était justifiée afin de limiter la toxicité hématologique de ces polychimiothérapies intensives. A la différence des programmes intensifs comportant une irradiation corporelle totale, certains auteurs pensent qu'il est possible de se passer de la réinjection de moelle osseuse dans la majorité de ces programmes de polychimiothérapie intensive (313, 315, 319-324) ce qui éviterait la réinjection d'une moelle éventuellement contaminée par des cellules tumorales. Lors du diagnostic, l'examen anatomopathologique de biopsies ostéo-médullaires retrouve, en fonction de l'avancement de la maladie, un envahissement médullaire dans 15 % à 40 % des cas (325-328).

Des techniques plus fines telle l'immuno-histologie ou la cytofluorométrie de flux retrouvent un envahissement médullaire chez 50 % et 70 % des patients porteurs respectivement d'un CBPC localisé

ou disséminé (329-331). Après plusieurs cycles de polychimiothérapie à doses conventionnelles, la probabilité d'avoir une moelle encore contaminée est non négligeable (332). Cette probabilité est d'autant plus importante que la masse tumorale initiale était importante (patients porteurs d'un CBPC disséminé) et qu'au terme du traitement d'induction la rémission complète n'est pas obtenue. Ces deux points pourraient expliquer d'une part les mauvais résultats de l'intensification tardive chez des patients présentant une maladie disséminée (313) et d'autre part la faible durée des rémissions complètes obtenues par l'intensification tardive chez les patients en réponse partielle après le traitement d'induction pré-intensification (320, 333).

Si l'intérêt des programmes d'intensification tardive n'est pas encore démontré, il semble cependant, qu'à l'heure actuelle, ils peuvent être envisagés dans le cadre d'essais prospectifs chez des patients porteurs d'une maladie localisée mise en rémission complète par un traitement d'induction. Ces critères de sélection, à eux seuls, peuvent influencer la survie sans qu'il soit possible (en dehors d'essais randomisés incluant un très grand nombre de patients) de déterminer le bénéfice lié directement à l'intensification tardive. Le problème de la réinjection d'une moelle contaminée persiste en particulier chez des patients en réponse partielle après le traitement d'induction ou chez les patients porteurs d'emblée d'une forme disséminée. Actuellement, la nécessité de réinjection de moelle osseuse est discutée d'autant que les progrès de la réanimation hématologique et l'arrivée de facteurs de croissance hématopoïétique peuvent limiter les toxicités hématologiques et infectieuses. Enfin l'utilisation tardive de polychimiothérapie intensive, de surcroît avec des drogues utilisées préalablement, ne répond pas au modèle mathématique de Goldie et Coldman qui préconise un traitement intensif initial et répété avec le maximum de drogues efficaces afin de limiter l'émergence de populations cellulaire chimio-résistantes.

Synthèse et conséquences pratiques

Le pronostic des patients porteurs d'un CBPC reste très sombre. Cependant quelques programmes thérapeutiques laissent entrevoir une amélioration des résultats et en particulier un allongement de la durée de survie. La prise en charge de ces patients débute dès le diagnostic. En

effet, le traitement et le pronostic sont différents selon qu'il s'agit de formes localisées au thorax ou de formes étendues et selon l'état général des patients.

Un bilan d'extension rigoureux et complet est donc nécessaire avant de débiter tout traitement afin de déterminer le caractère localisé ou disséminé de la maladie. De même, l'évaluation de l'état général du patient et la recherche de déficiences viscérales associées doivent permettre de déterminer si ce dernier peut être inclus dans une stratégie de traitement agressif, seul garant à l'heure actuelle d'une survie prolongée.

En effet, cette revue de la littérature confirme que les polychimiothérapies à doses conventionnelles dites ambulatoires pour certains ou qualifiées à tort d'intensives par d'autres, donnent des taux de réponses compris entre 50 % et 90 % avec une médiane de survie entre 8 mois et 18 mois et une survie à 2 ans entre 0 % et 20 % en fonction de l'extension de la maladie. Le modèle mathématique de Goldie et Coldman prône l'utilisation précoce et répétée de polychimiothérapies comportant le plus grand nombre de drogues efficaces aux doses maximales tolérables et/ou l'alternance de drogues n'ayant pas de résistance croisée. Les essais de polychimiothérapies alternées ou hebdomadaires n'ont pas montré de supériorité par rapport aux traitements cycliques séquentiels, hormis celles qui réalisent une escalade de doses. Par contre, les véritables traitements intensifs en particulier initiaux et répétés permettent, outre l'amélioration des taux de réponses (effet dose-réponse), d'obtenir des survies de l'ordre de 20 % à 2 ans dans les formes disséminées et 44 % à 5 ans dans les formes localisées (effet dose-survie). Les intensifications tardives quant à elles, peuvent améliorer la survie au moins, semble-t-il, des patients porteurs initialement d'une forme localisée en réponse complète après traitement d'induction. A l'inverse, chez les patients présentant une maladie disséminée ou en l'absence de réponse complète pré-intensification, cette stratégie thérapeutique n'améliore pas la survie.

La radiothérapie thoracique a une place indiscutable en association avec la chimiothérapie dans le traitement des CBPC localisés au thorax. Elle doit délivrer une dose supérieure à 45 Gy sur des volumes déterminés avant tout traitement cyto-réducteur. Il est actuellement démontré que l'irradiation thoracique doit être administrée précocement mais sans retarder le traitement systémique par polychimiothérapie. Parmi les stratégies d'association de chimio-

radiothérapie, il apparaît que l'utilisation concomitante voire alternée de la radiothérapie et de la chimiothérapie (effets potentialisateurs) soit supérieure aux associations séquentielles. De plus l'hyperfractionnement (2 à 3 séances par jour), actuellement en cours d'étude, semble tout en limitant la toxicité, améliorer l'efficacité de la radiothérapie.

L'irradiation prophylactique de l'encéphale permet de réduire de façon significative les rechutes isolées à ce niveau. Elle ne sert à rien si elle est réalisée chez des patients de mauvais pronostic. Elle n'est indiquée que chez les patients potentiellement longs survivants c'est à dire chez les patients présentant un CBPC initialement localisé au thorax et mis tôt en rémission complète. Dans les CBPC disséminés, elle est encore très discutée même chez les patients en réponse complète. Les séquelles d'une telle irradiation prophylactique peuvent être limitées si la dose délivrée sur l'encéphale ne dépasse pas 30 Gy et si elle est délivrée par des fractions égales ou inférieures à 1,8 Gy, 5 jours par semaine.

L'irradiation prophylactique de l'axe spinal est loin d'être admise par tous. Toutefois devant l'amélioration de la survie de ces patients, l'incidence des rechutes épidurales pourrait augmenter et justifier cette prophylaxie. Si elle est envisagée, elle doit, comme l'irradiation prophylactique de l'encéphale, être réservée aux patients porteurs d'un CBPC localisé mis tôt en rémission complète.

La chirurgie ne fait pas encore partie intégrante des stratégies de traitement des CBPC localisés au thorax. Cependant si avec un traitement maximaliste associant polychimiothérapie et radiothérapie thoracique, il est démontré que la majorité des patients rechutent au niveau du site initial de la maladie (traduction d'une très bonne efficacité sur les éventuelles micro-métastases occultes mais d'un contrôle local insuffisant) elle pourrait être envisagée en association avec la polychimiothérapie et l'irradiation thoracique.

Les patients porteurs d'un CBPC localisé au thorax relèvent d'un traitement associant polychimiothérapie et radiothérapie. Certaines grandes règles doivent être respectées au sein de cette association. La chimiothérapie doit être selon d'une part le modèle mathématique de Goldie et Coldman et d'autre part les résultats publiés, une véritable chimiothérapie intensive (évaluable par sa DIR) initiale et répétée. Celle-ci doit associer le maximum de drogues efficaces aux doses maximales tolérables dans le plus bref délai. La durée de cette

polychimiothérapie ne doit pas dépasser 3 à 6 mois. Si son efficacité est démontrée dans le contrôle des éventuelles micro-métastases occultes initialement présentes et sur des formes métastatiques d'emblée, son activité n'est pas totale au niveau de la tumeur primitive. Un meilleur contrôle local peut être obtenu par l'adjonction d'une irradiation thoracique, au mieux réalisée de façon concomitante, et peut-être selon un mode hyperfractionné. Quant à l'irradiation prophylactique de l'encéphale et éventuellement de l'axe spinal, elle doit être réservée aux patients potentiellement longs survivants c'est à dire mis tôt en rémission complète.

Dans les formes d'emblée disséminées, le traitement repose essentiellement sur la chimiothérapie. Là encore, les données de la littérature, bien que les résultats restent médiocres, montrent que seuls les véritables traitements intensifs initiaux et répétés augmentent les taux de réponses complètes et le nombre de patients longs survivants. L'adjonction d'une radiothérapie étendue et/ou d'une intensification tardive, après une polychimiothérapie à doses conventionnelles, n'apporte rien en termes de survie. La place de cette radiothérapie étendue et/ou de l'intensification tardive chez des patients en rémission complète après une vraie polychimiothérapie initiale intensive et répétée doit être évaluée. L'irradiation prophylactique de l'encéphale chez ces patients même en rémission complète reste discutée.

Les cytokines, en particulier l'interféron alpha et l'interleukine-2, se sont révélées inefficaces sur une maladie perceptible et évolutive lors d'échecs ou de rechutes après des traitements conventionnels. Reste à tester leur efficacité en situation adjuvante, sur une maladie résiduelle indétectable, après obtention de la rémission complète par un traitement intensif initial.

Remerciements :

Je remercie le Dr Christine Le Maignan pour l'aide apportée à la réalisation de ce travail.

Références.

1. COHEN MH, MATTHEWS MJ. Small-cell Bronchogenic Carcinoma : A Distinct Clinicopathologic Entity. *Semin Oncol* 1978;5:234-43.
2. MUGGIA FM, KREZOSKI SK, HANSEN HH. Cell Kinetic Studies in Patients with Small-cell Carcinoma of the Lung. *Cancer* 1974;34:1683-90.
3. AISNER J, ALBERTO P, COMIS R, et al. Role of Chemotherapy in Small-cell Lung Cancer. A Consensus Report of the IASLC Workshop. *Cancer Treat Rep* 1983;67:37-44.
4. HANSEN HH, RORTH M, AISNER J. Management of Small-cell Carcinoma of the Lung. In : AISNER J Ed *Contemporary Issues in Clinical Oncology : Lung Cancer*, Churchill Livingstone, New-York 1985;269-85.
5. FOX W, SCADDINY JG. Medical Research Council Comparative Trial of Surgery and Radiotherapy for Primary Treatment of Small-cell Celled or Oat Celled Carcinoma of the Bronchus : Ten Year Follow-up. *Lancet* 1973;2:63-5.
6. GREEN RA, HUMPHREY E, CLOSE H, et al. Alkylating Agents in Bronchogenic Carcinoma. *Am J Med* 1969, 46:516-25.
7. BRODER LE, COHEN MH, SELAWRY OS. Treatment of Bronchogenic Carcinoma : II Small-cell Cancer. *Cancer Treat Rev* 1977;4:219-60.
8. BUNN PA, IHDE DC. Small-cell Bronchogenic Carcinoma. A Review of Therapeutic Results. In : Livingston RB Ed, *Lung Cancer*, Martin Nijhoff, Boston 1981;169-208.
9. SEYDEL HG, CREECH RH, MIETLOWSKI WL, PEREZ CA. Preliminary Report of Cooperative Randomized Study for the Treatment of Localized Small-cell Lung Carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1978;5:1445-7.
10. PEREZ CA, KRAUSS S, BARTOLUCCI AA, et al. Thoracic and Elective Brain Irradiation with Concomitant or Delayed Multiagent Chemotherapy in the Treatment of Localized Small-cell Carcinoma of the Lung. *Cancer* 1981;47:2407-13.
11. MIRA JG, LIVINGSTON RB, MOORE TN, et al. Influence of Chest Radiotherapy in Frequency and Patterns of Chest Relapse in Disseminated Small-cell Lung Carcinoma : A Southwest Oncology Group Study. *Cancer* 1982;50:1266-72.
12. GLATSTEIN E, MAKUCH RW. Illusion and Reality : Pratical Pitfalls in Interpreting Clinical Trials. *J Clin Oncol* 1984;2:488-97.
13. COHEN MH. Is Thoracic Radiation Necessary for Patients with Limited-stage Small-cell Lung Cancer ? No. *Cancer Treat Rep* 1983;67:217-21.

14. COMIS RL. Small-cell Carcinoma of the Lung. *Cancer Treat Rev* 1982;9:237-58.
15. WITTES RE, NATALE RB, SIEROCKI JS, HILARIS BS. Treatment of Patients with Small-cell Lung Cancer at the Memorial Sloan Kettering Cancer Center. 1974-1979 *World J Surg* 1981;5:689-94.
16. PEREZ CA, EINHORN L, OLDHAM RK, et al. Value of Radiation Therapy to the Thorax in Limited Small-cell Carcinoma of the Lung Treated with Multiagent Chemotherapy and Elective Brain Irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1984;10 (S2):95 (Abstr).
17. DOMBERNOWSKI P, HANSEN HH, HANSEN H. Treatment of Small-cell Anaplastic Bronchogenic Carcinoma Results from 2 Randomized Trials. II World Conference on Lung Cancer, Copenhagen Amsterdam, *Excerpta Medica* 1980;149 (Abstr).
18. FOX RM, TALLERSALL MHN, WOODS RL. Radiation Therapy as an Adjuvant in Small-cell Lung Cancer Treated by Combination Chemotherapy : A Randomized Trial. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1981;22:502 (Abstr).
19. HARPER PG, SOUHAMI RL, SPIRO SG, GEDDES DM, TOHIAS S. Chemotherapy with and Without Radiotherapy in Small-cell Carcinoma of the Lung. *Proc Am Assoc Cancer Res* 1983;24:151 (Abstr).
20. PERRY MC, EATON WL, WARE J, et al. Chemotherapy with or Without Radiation Therapy in Limited Small-cell Cancer of the Lung. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1984;3:230 (Abstr).
21. STEVERS E, EINHORN L, ROHN R. Treatment of Limited Small-cell Lung Cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1979;20:435 (Abstr).
22. IHDE DC, HANSEN HH. Staging Procedures and Prognostic Factors in Small-cell Carcinoma of the Lung. In : Greco FA , Oldman RK, Bunn PA Eds *Small-cell Lung Cancer*, Grune and Stratton , New-York 1981;261-83.
23. GRECO FA, RICHARDSON RC, SNELL JD, STROUP SL, OLDHAM RK. Small-cell Lung Cancer : Complete Remission and Improved Survival. *Am J Med* 1979;66:625-30.
24. PEREZ CA, EINHORN L, OLDHAM RK, et al. Randomized Trial of Radiotherapy of the Thorax in Limited Small-cell Carcinoma of the Lung Treated with Multiple Agent Chemotherapy and Elective Brain Irradiation : A Preliminary Report. *J Clin Oncol* 1984;2:1200-8.
25. LIVINGSTON RB, MC CRACKEN JD, TRAUTH JF, et al. Isolated Pleural Effusions in Small-cell Lung Carcinoma : Favorable Prognosis. *Chest* 1982;81:208-11.
26. MAUER LH, PAJAK TJ. Prognostic Factors in Small-cell Carcinoma of the Lung. A Cancer and Leukemia Group B Study. *Cancer Treat Rep* 1981;65:767-74.

27. MIRVIS SE, WHITLEY NO, AISNER J, WHITACRE NY, WHITLEY JE. Abdominal CT in the Staging of Small-cell Carcinoma : Staging Follow-up and Prognostic Factors. *Am J Rad* 1987;148:845-7.
28. KRISTJANSEN EG, HANSEN HH. Management of Small-cell Lung Cancer : A Summary of the Third International Association for the Study of the Lung Cancer Workshop on Small-cell Lung Cancer. *J Nat Cancer Inst* 1990;82:263-7.
29. SPIEGELMAN D, MAURER LH, WARE JH, et al. Prognostic Factors in Small-cell Carcinoma of the Lung An Analysis of 1521 Patients. *J Clin Oncol* 1989;7:344-54.
30. RAWSON NSB, PETO J. An Overview of Prognostic Factors in Small-cell Lung Cancer. *Br J Cancer* 1990;61:597-604.
31. SAGMAN V, MAKI E, EVANS WK, et al. Small-cell Carcinoma of the Lung : Derivation of a Prognostic Staging System. *J Clin Oncol* 1991;9:1639-49.
32. OSTERLING K, HANSEN HH, HANSEN M, DOMBERNOWSKY P, ANDERSEN PK. Long-term Disease-free Survival in Small-cell Carcinoma of the Lung : A Study of Clinical Determinants. *J Clin Oncol* 1986;4:1307-13.
33. GROWN JPA, CHAHINIAN AP, JAFFREY IS, et al. Predictors of 5-year Survival and Curability in Small-cell Lung Cancer. *Cancer* 1990;66:382-6.
34. HANSEN HH. Management of Small-cell Cancer of the Lung. *Lancet* 1992;339:846-9.
35. SPLINTER AW. Therapy for Small-cell and Non Small-cell Lung Cancer. *Current Opinion Oncol* 1992;4:315-22.
36. SOUHAMI RL, BRADBURY I, GEDDES DM, et al. Prognostic Significance of Laboratory Parameters Measured at Diagnosis in Small-cell Carcinoma of the Lung. *Cancer Res* 1985;45:2878-82.
37. OSTERLING K, ANDERSON PK. Prognostic Factors in Small-cell Lung Cancer : Multivariate Model Based on 778 Patients with Chemotherapy with or Without Irradiation. *Cancer Res* 1986;46:4189-94.
38. MILLER AB, FOX W, TALL R. Five-year Follow-up of the Medical Research Council Comparative Trial of Surgery and Radiotherapy for the Primary Treatment of Small-cell or Oat-celled Carcinoma of the Bronchus. *Lancet* 1969;2:501-5.
39. TAKITA H, BRUGAROLAS A, MARABELLA P, VINCENT R. Small-cell Carcinoma of the Lung. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1974;66:472-7.
40. MOUNTAIN CF, CARR DT, ANDERSON WAD. A System for the Clinical Staging of the Lung Cancer. *AJR* 1974;120:130-8.
41. MOUNTAIN CF. Clinical Biology of Small-cell Bronchogenic Carcinoma Relationship to Surgical Therapy. *Semin Oncol* 1978;5:272-9.

42. HIGGINS GA, SHIELDS TW, KEEHN RJ. The Solidary Module : Ten-year Follow-up of the Veterans Administration-Armed Forces Cooperative Study. *Arch Surg* 1975;110:570-4.
43. PRASAD US, NUYLOR AR, WALKER WS, et al. Long Term Survival After Pulmonary Resection for Small-cell Carcinoma of the Lung. *Thorax* 1989;44:784-7.
44. SORENSEN HR, LUND C, ALSTRUP P. Survival in Small-cell Lung Carcinoma After Surgery. *Thorax* 1986;41:479-82.
45. DAVIS S, WRIGHT PW, SCHULMAN SF, SCHOLES D, THORNING D, HAMMAR S. Long-term Survival in Small-cell Carcinoma of the Lung. *J Clin Oncol* 1985;3:80-91.
46. FRIESS GG, MC CRACKEN JD, TROXELL ML, et al. Effect of Initial Resection of Small-cell Carcinoma of the Lung : A Review of Southwest Oncology Group Study 7628. *J Clin Oncol* 1985;3:964-8.
47. SHAH SS, THOMPSON J, GOLDSTRAW P. Results of Operation Without Adjuvant Therapy in the Treatment of Small-cell Lung Cancer. *Ann Thorac Surg* 1992;54:498-501.
48. BAKER RR, ETTINGER DS, RUCKDESCHEL JD, et al. The Role of Surgery in the Management of Selected Patients with Small-cell Carcinoma of the Lung. *J Clin Oncol* 1987;5:697-702.
49. JOHNSON DH, EINHORN LH, MANDELBAUM I, et al. Postchemotherapy Resection of Residual Tumor in Limited Stage Small-cell Lung Cancer. *Chest* 1987;92:241-6.
50. VALDIVIESO M, MC MURTREY P, FARHA OH, et al. Prospective Evaluation of Adjuvant Surgery in Small-cell Lung Cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1984;3:220 (Abstr).
51. HOLOYE PY, MC MURTREY MJ, MOUNTAIN CF, et al. The Role of the Adjuvant Surgery in the Combined Modality Therapy of Small-cell Bronchogenic Carcinoma After a Chemotherapy-induced Partial Remission. *J Clin Oncol* 1990;8:416-22.
52. GRECO FA, JOHNSON DH, HAINSWORTH JD, et al. Chemotherapy of Small-cell Lung Cancer. *Cancer* 1985;55:2163-75.
53. SPIRO SG. Chemotherapy of Small-cell Lung Cancer. *Clin Oncol* 1985;4:105-20.
54. BLEEHEEN NM, BUNN PA, COX JD, et al. Role of Radiation Therapy in Small-cell Anaplastic Carcinoma of the Lung. *Cancer Treat Rep* 1983;67:11-9.
55. BYHARDT RW, COX JD. Is Chest Radiotherapy Necessary in Any or All Patients with Small-cell Carcinoma of the Lung ? Yes. *Cancer Treat Rep* 1983;67:209-15.

56. CHARK LY, DANIELS JR, SIKIC BI, TORTI FM, LOCKBRAUM P, CARTER SK. Patterns of Failure in Small-cell Carcinoma of the Lung. *Cancer* 1982;50:1857-63.
57. KIES MS, MIRA JC, CROWLEY T, et al. Multimodal Therapy for Limited Small-cell Lung Cancer. A Randomized Study of Induction Combination Chemotherapy with or Without Thoracic Radiation in Complete Responders and with Wide Field Radiation in Partial Response. *J Surg Oncol* 1987;5:592-600.
58. MEYER JA. Five-year Survival in Treated Stage I and II Small-cell Carcinoma of the Lung. *Ann Thorac Surg* 1986;42:668-9.
59. LICHTER AS, BUNN PA, IHDE DC, et al. The Role of Radiation Therapy in the Treatment of Small-cell Lung Cancer. *Cancer* 1985;55:2163-75.
60. Committee on TNM Classification General Rule for Clinical and Pathological Record of Lung Cancer 3rd ed, Kenahara Publishing, Tokyo 1987.
61. OSTERLING K, HANSEN HH, HANSEN M, et al. Influence of Surgical Resection Prior to Chemotherapy on the Long-term Results in Small-cell Lung Cancer. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1986;22:589-93.
62. WILLIAMS CJ, MC MILLAN I, LEA R, et al. Surgery After Initial Chemotherapy for Localized Small-cell Carcinoma of the Lung. *J Clin Oncol* 1987;5:1579-88.
63. SHEPERD FA, GINSBERG R, EVANS WK, et al. "Very Limited" Small-cell Lung Cancer Results of Non-surgical Treatment. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1984;3:223 (Abstr).
64. OSTERLING K, HANSEN M, HANSEN HH, et al. Treatment Policy of Surgery in Small-cell Carcinoma of the Lung Retrospective Analysis of a Series of 874 Consecutive Patients. *Thorax* 1985;97:107-15.
65. ARNOLD AM, WILLIAMS CJ. Small-cell Lung Cancer A Curable Disease ?. *Br J Dis Chest* 1979;73:327-48.
66. OLDHAM RK, GRECO FA. Small-cell Lung Cancer : A Curable Disease. *Cancer Chemoth Pharmacol* 1980;4:173-7.
67. JOHNSON DH, GRECO FA. Small-cell Carcinoma of the Lung. *CRC Crit Rev Oncol Hematol* 1986;4:303-36.
68. PRAGER RL, FOSTER S, HARNSWORTH JD. The Feasibility of "Adjuvant Surgery" in Limited Stage Small-cell Carcinoma. A Prospective Evaluation. *Ann Thorac Surg* 1984;38:622-6.
69. SHIELD TW, HIGGINS CA, MATTHEWS MJ, et al. Surgical Resection in the Management of Small-cell Carcinoma of the Lung. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1982;84:481-8.
70. MULLER LC, SALZER GM, FROMMHOLD H, DENZ H, HUBER H. Surgery for Small-cell Lung Cancer. *Lancet* 1989;2:1152 (Letter).

71. CROMPTON G. Small-cell Lung Cancer Surgery Offers Good Survival But Most Patients Do Not Have Operable Tumours. *Br Med J* 1990;300:209-10.
72. HARA N, ICHINOSE Y, KUDA T, et al. Long-term Survivors in Resected and Non-resected Small-cell Lung Cancer. *Oncology* 1991;48:441-7.
73. LENNOX SG, FLAVELL G, POLLOCK DJ, THOMSON VC, WILKINS JL. Results of Resection for Oat-cell Carcinoma of the Lung. *Lancet* 1968;2:925-7.
74. SHORE DF, PANETH M. Survival After Resection of Small-cell Carcinoma of the Bronchus. *Thorax* 1980;35:819-22.
75. LEVASSEUR P, GHARBI N, MERLIER M. La Chirurgie dans le Cancer Anaplasique à Petites Cellules du Poumon. *Bull Cancer* 1987;74:523-6.
76. LATARJET L. Table Ronde sur la Chirurgie du Cancer Bronchique à Petites Cellules. *Ann Chir Thorac Cardio Vasc* 1983;37:522-43.
77. MAASSEN W, GRESCHUCHNA D, MARTINEZ I. The Role of Surgery in the Treatment of Small-cell Carcinoma of the Lung. *Recent Results Cancer Res* 1985;97:107-15.
78. SHEPERD FA, GINSBERG RJ, FELD R, et al. Reduction in Local Recurrence and Improved Survival in Surgically Treated Patients with Small-cell Lung Cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1983;86:498-506.
79. MEYER JA, COMIS RL, GINSBERG SR. Phase II Trial of Extended Indications for Resection in Small-cell Carcinoma of the Lung. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1982;83:12-9.
80. EINHORN LH, WILLIAMS SD. The Role of Surgery in Small-cell Indifferencié Lung Cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1986;5:172 (Abstr).
81. SALAZAR OM, RUBIN P, BROWN JC, et al. Predictors of Radiation Response in Lung Cancer. *Cancer* 1976;37:2636-50.
82. COHEN MH, IHDE DC, BUNN PA, et al. Cyclic Alternating Combination Chemotherapy of Small-cell Bronchogenic Carcinoma. *Cancer Treat Rep* 1979;63:163-70.
83. WILSON HE, STANLEY K, VINCENT RG, et al. Comparison of Chemotherapy Alone Versus Chemotherapy and Radiation Therapy of Extensive Small-cell Carcinoma of the Lung. *J Surg Oncol* 1983;23:181-4.
84. BUNN PA, LICHTER AS, MAKUCH RW, et al. Chemotherapy Alone or Chemotherapy with Chest Radiation Therapy in Limited Stage Small-cell Lung Cancer. *Ann Intern Med* 1987;106:655-62.
85. PERRY MC, EATON WL, PROPERT KJ, et al. Chemotherapy with or Without Radiation Therapy in Limited Small-cell Carcinoma of the Lung. *N Engl J Med* 198;316:912-8.
86. COX JD, BYHARDT R, KOMAKI R, WILSON JF, LIBNOCH JA, HANSEN R. Interaction of Thoracic Irradiation and Chemotherapy on Local Control and Survival in Small-cell Carcinoma of the Lung. *Cancer Treat Rep* 1979;63:1251-5.

87. FOX RM, WOODS RL, BRODIE GN, et al. A Randomized Study : Small-cell Anaplastic Lung Cancer Treated by Combination Chemotherapy and Adjuvant Raditherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1980;6:1083-5.
88. CHOI NC, CAREY RW, KAUFMAN SD, et al. Small-cell Carcinoma of the Lung. *Cancer* 1987;59:6-14.
89. MC MAHON LJ, HERMAN TS, MANNING MR, DEAN JC. Patterns of Relapse in Patients with Small-cell Carcinoma of the Lung Treated with Adriamycin-cyclophosphamide Chemotherapy and Radiation Therapy. *Cancer Treat Rep* 1979;63:359-62.
90. PAYNE D, ARRIAGADA R, LECHEVALIER T, et al. The Role of Thoracic Radiation Therapy in Small-cell Carcinoma of the Lung. A consensus Report. *Lung Cancer* 1989;5:135-8.
91. OSTERLING K, HANSEN HH, HANSEN HS, et al. Chemotherapy Versus Chemotherapy Plus Irradiation in Limited Small-cell Lung Cancer Results of a Controlled Trial with 5-year Follow-up. *Cancer* 1986;54:7-17.
92. KIES MS, MIRA JG, CROWLEY JJ, et al. Multimodal Therapy for Limited Small-cell Lung Cancer. A Randomized Study of Induction Combination Chemotherapy with or without Thoracic Irradiation in Complete Response, with Wide-field Versus Reduced Field Radiation in Partial Responders. *J Clin Oncol* 1987;5:592-600.
93. BIRCH R, OMUNA G, GRECO FM, et al. Patterns of Failure in Combined Chemotherapy and Radiotherapy for Limited Small-cell Lung Cancer. *Monogr Natl Cancer Inst* 1988;6:265-70.
94. OHNOSHI T, HIRAKI S, KIMURA I. Randomized Trial of Chemotherapy Alone or with Chest Irradiation in Limited-stage Small-cell Lung Cancer. *Int Congr Ser* 1987;776:186-91.
95. SOUHAMI RI, GEDDES DM, SPIRO SG, et al. Radiotherapy in Small-cell Lung Cancer Treated with Combination Chemotherapy. A Controlled Trial. *Br Med J* 1984;288:1643-6.
96. CREECH R, RICHTER M, FINKELSTEIN D. Combination Chemotherapy with or Without Consolidation Radiation Therapy for Regional Small-cell Carcinoma of the Lung. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1987;6:66A (Abstr).
97. NOU E, BRODIN O, BERGH J. A Randomized Study of Radiation Treatment in Small-cell Bronchial Carcinoma Treated with Two Types of Four Drug Regimens. *Cancer* 1988;62:1079-90.
98. CARLSON RW, SIKIC BI, GANDARA, et al. Consolidative Radiation Therapy in the Treatment of Limited-stage Small-cell Lung Cancer. *Cancer* 1991;68:948-58.
99. FOX W, SMYTH J, HANSEN HH. Current Status of Research Into Small-cell Carcinoma of the Lung Summary of the Record Workshop of IASLC. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1985;21:1295-8.

100. CHOI CH, CAREY RW. Small-cell Anaplastic Carcinoma of the Lung Reappraisal of Current Management. *Cancer* 1976;37:2651-7.
101. CATANE R, LICHTER A, LEE YJ, et al. Small-cell Lung Cancer Analysis of Treatment Factors Contributing to Prolonged Survival. *Cancer* 1981;48:1936-43.
102. WHITE JE, CHEN T, MC CRACKEN J, et al. The Influence of Radiation Therapy Quality Control on Survival Response and Sites of Relapse in Oat-cell Carcinoma of the Lung. *Cancer* 1982;50:1084-90.
103. KREISMAN H, WOLKOVE N, COHEN C, et al. Multifocal Relapse After Concurrent Chemotherapy and Radiotherapy of Small-cell Lung Cancer. *Cancer* 1982;50:873-6.
104. COX JD, BYHARDT RW, WILSON JF. Dose-time Relationship and the Local Control of Small-cell Carcinoma of the Lung. *Radiology* 1978;128:205-7.
105. CHOI NC, CAREY RW. Importance of Radiation Dose in Achieving Improved Loco-regional Tumor Control in Limited Small-cell Lung Carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1989;17:307-10.
106. COY P, HODSON I, PAYNE DG, et al. The Effect of Dose of Thoracic Irradiation on Recurrence in Patients with Limited Stage Small-cell Lung Cancer Initial Results of a Canadian Multicenter Randomized Trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1988;14:219-26.
107. EATON WL, MAUER H, GLICKSMAN A, PAJAK T, REINSTEIN L. The Relationship of Infield Recurrences to Prescribed Tumor Dose in Small-cell Carcinoma of the Lung. *Radiat Oncol Biol Phys* 1981;7:1223-5.
108. MIRA JG, LIVINGSTON RB. Evaluation and Radiotherapy Implication of Chest Relapse Patterns in Small-cell Lung Carcinoma Treated with Chemotherapy-radiotherapy. *Cancer* 1980;46:2557-65.
109. PEREZ CA, KRAUSS S, BARTOLUCCI AA, et al. Thoracic and Elective Brain Irradiation with Concomitant or Delayed Multiagent Chemotherapy in the Treatment of Localized Small-cell Carcinoma of the Lung. *Cancer* 1981;47:2407-24.
110. MC CRACKEN JD, JANAKI LM, CROWLEY JJ, et al. Concurrent Chemotherapy / Radiotherapy for Limited Small-cell Lung Carcinoma : A Southwest Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 1990;8:892-8.
111. TOURANI JM, LEVY R, EVEN P, ANDRIEU JM. Cancer du Poumon à Petites Cellules Augmentation du Taux de Réponse Complète et de la Survie Grâce à une Chimiothérapie Intensive et Brève Survie d'une Irradiation. *Nouv Press Med* 1991;20:1537-41.
112. MURRAY N, COY P, PATER I, ET AL. The Importance of Timing for Thoracic Irradiation in the Combined Modality Treatment of Limited Stage Small-cell Lung Cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1991;10:243 (Abstr).

113. ARRIAGADA R, LE CHEVALIER T, BALDEYROU P, et al. Alternating Radiotherapy and Chemotherapy Schedules in Small-cell Lung Cancer Limited Disease. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1985;11:1461-7.
114. TURRISI III AT. Thoracic Radiotherapy Variables Influence on Local Control in Small-cell Lung Cancer Limited Disease. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1990;19:1373-9.
115. AMSTRONG JG, ROSENSTEIN MM, KRIS MG, et al. Twice Daily Thoracic Irradiation for Limited Small-cell Lung Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991;21:1269-74.
116. JOHNSON C, SALEM J, NESBITT AF, et al. Limited Stage Small-cell Lung Cancer Treated with Concurrent BID Chest Radiotherapy and Etoposide / Cisplatin Followed by Chemotherapy Selected by in Vitro Drug Sensitivity Testing. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1991;10:240 (Abstr).
117. HOSKIN PJ, PARTON D, YARNOLD JR, CHERRYMAN G, SMITH IE. Intercalated Radio-Chimotherapy in Small-cell Lung Cancer : Toxicity and Implications for Future Regimens. *Radioth Oncol* 1991;20:177-80.
118. VAN DYK J, MAH K, KEANE TJ. Radiation-induce Damage : Dose-time-fractionation Considerations. *Radiother Oncol* 1989;14:55-9.
119. BISHOP JF, KEFFORT R, RAGHAVAN D, et al. Etoposide Carboplatin, Cyclophosphamide and Vincristine Impreviously Untreated Patients with Small-cell Lung Cancer. *Cancer Chemoth Pharmacol* 1990;25:367-70.
120. NGAN S, BALL D, BULL C, et al. Limited Small-cell Lung Cancer. The Effect of Radiotherapy on Local Control Following Response to Chemotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991;21:459-62.
121. HANSEN HH, DOMBERNOWSKY P, HIRCH FR, et al. Prophylactic Irradiation in Bronchogenic Small-cell Anaplastic Carcinoma. A Comparative Trial of Localized Versus Extensive Radiotherapy Including Brain Irradiation in Patients Receiving Combination Chemotherapy. *Cancer* 1980;46:279-80.
122. KWIATKOWSKI DJ, PROPERT KJ, CAREY RW, CHOI N, GREEN M A. Phase II Trial of Cyclophosphamide, Etoposide and Cisplatin with Combined Chest and Brain Radiotherapy in Limited Small-cell Lung Cancer. *J Clin Oncol* 1987;5:1874-9.
123. EINHORN LH, CRAWFORD J, BIRCH R, et al. Cisplatin Plus Etoposide Consolidation Following Cyclophosphamide, Doxorubicin and Vincristine in Limited Small-cell Lung Cancer. *J Clin Oncol* 1988;6:451-6.
124. ARRIAGADA R, KRAMAR A, LECHEVALIER T, DE CREMOUX H. Competing Events Determining Relapse-free Survival in Limited Small-cell Lung Carcinoma. *J Clin Oncol* 1992;10:447-51.
125. MURRAY N, HADZIC E, SPARLING T, NOBLE M. Alternating Chemotherapy and Thoracic Radiotherapy with Concurrent Cisplatin for Limited Stade Small-cell Carcinoma of the Lung. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1984;7:214 (Abstr).

126. MIRA JG, LIVINGSTON RB, MOORE TN, et al. Influence of Chest Radiotherapy in Frequency and Patterns of Chest Relapse in Disseminated Small-cell Lung Carcinoma. *Cancer* 1982;50:1266-72.
127. BUNN PA, IHDE DC. Small-cell Bronchogenic Carcinoma. A Review of Therapeutic Results. *Cancer Treat Res* 1981;1:169-208.
128. WILLIAMS C, ALEXANDER M, GLASTEIN EJ, et al. The Role of Radiation Therapy in Combination with Chemotherapy in Extensive Oat-cell Cancer of the Lung. A Randomized Study. *Cancer Treat Rep* 1977;61:142-3.
129. CHAHINIAN AP, COMIS RL, MAUER LH, PAJAK TF. Small-cell Anaplastic Carcinoma of the Lung The Cancer and Leukemia Group B Experience. *Bull. Cancer* 1982;69:79-82.
130. LIVINGSTON RB, SCHULMAN S, MIRA JG, et al. Combination Alkylators and Multiple-site Irradiation for Extensive Small-cell Lung Cancer. *Cancer Treat Rep* 1986;70:1395-401.
131. ALEXANDER M, GLATSTEIN EJ, VINCENT DS, DANIELS JR. Combined Modality Treatment for Oat-cell Carcinoma of the Lung. A Randomized Trial. *Cancer Treat Rep* 1977;6:1-6.
132. URTASUN RC, BELCH A, BODNAR D, et al. Radiation as a Non-cross Resistant Systemic Agent : Experience with Hemibody and Total Body Irradiation in Patients with Small-cell Lung Cancer. *Cancer Treat Symp* 1985;2:41-7.
133. MASON BA, RICHTER MP, CATALANO RB, CREECH RB. Upper Hemibody and Local Chest Irradiation as Consolidation Following Response to High Dose Induction Chemotherapy for Small-cell Lung Cancer. *Cancer Treat Rep* 1982;8:1609-12.
134. POWELL BL, JACKSON DV, SCARANTINO CW, et al. Sequential Hemibody Irradiation Integrated Into a Chemotherapy-local Radiotherapy Program for Limited Disease in Small-cell Lung Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1986;12:1951-6.
135. EICHHORN HJ. Systemic (Hemibody) Irradiation in Small-cell Lung Cancer. *Eur J Cancer* 1990;26:409-10.
136. BYHARDT RVV, COX JD, WILSON JF, LIBNOCH J, STERN RS. Total Body Irradiation Versus Chemotherapy as a Systemic Adjuvant for Small-cell Carcinoma of the Lung. *Int J Radiol Oncol Biol Phys* 1979;5:2043-8.
137. SALAZAR OM, RUBIN P, KELLER BE, et al. Systemic (Half-body) Radiation Therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1978;4:937-50.
138. SALAZAR OM, CREECH RH, RUBIN P, et al. Half-body and Local Chest Irradiation as Consolidation Following Response to Standard Induction Chemotherapy for Disseminated Small-cell Lung Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1980;6:1093-102.

139. URTASUN RC, BELCH AR, Mc KINNON S, et al. Small-cell Lung Cancer Initial Treatment with Sequential Hemi-body Irradiation Versus 3-drug Systemic Chemotherapy Br J Cancer 1982;46:228-35.
140. EICHHORN HJ, HUTTNER J, DALLUGE KH, WELKER K. Preliminary Report on "One-time" and High Dose Irradiation of the Upper and Lower Half-body in Patients with Small-cell Lung Cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1983;9:1459-65.
141. DILLMAN RO, SEAGREN SL, TAETTLER R. Failure of Low-dose Total-body Irradiation to Augment Combination Chemotherapy in Extensive Stage Small-cell Carcinoma of the Lung. J Clin Oncol 1983;1:242-50.
142. IHDE DC, MAKUCH RW, CARNEY DN, et al. Prognostic Implications of Stage of Disease and Sites of Metastases in Patients with Small-cell Carcinoma of the Lung Treated with Intensive Chemotherapy. Am Rev Resp Dis 1981;123:500-7.
143. ROSEN ST, AISNER J, MAKUCH RW, et al. Carcinomatous Leptomeningitis in Small-cell Lung Cancer. A Clinopathologic Review of the National Cancer Institute Experience Medicine 1982;61:45-53.
144. COX JD, KOMAKI R, BYHART RW, et al. Results of Whole-brain Irradiation for Metastases from Small-cell Carcinoma of the Lung. Cancer Treat Rep 1980;64:957-61.
145. KOMAKI R, COX JD, WHITSON W. Risk of Brain Metastases from Small-cell Carcinoma of the Lung Related to Length of Survival and Prophylactic Irradiation. Cancer Treat Rep 1981;65:811-4.
146. BUNN PA, ROSEN ST. Central Nervous System Manifestations of Small-cell Lung Cancer. In AISNER J ed. Contemporary Issues in Oncology : Lung Cancer, Churchill Livingstone, New-York 1980:287-305.
147. NUGENT JL, BUNN PA, MATTHEWS M, et al. CNS Metastases in Small-cell Bronchogenic Carcinoma Increasing Frequency and Changing Pattern with Lengthening Survival. Cancer 1979;44:1885-93.
148. HIRSCH FR, PAULSON OB, HANSEN HH, VRAA-HENSSSEN J. Intracranial Metastases in Small-cell Carcinoma of the Lung Correlation of Clinical and Autopsy Findings Cancer 1982;50:2433-7.
149. HANSEN HH. Should Initial Treatment of Small-cell Carcinoma Include Systemic Chemotherapy and Brain Irradiation ? Cancer Chemother Rep 1973;4:239-41.
150. BEILER DD, KANE RC, BERNATH AM, CASHDOLLAR MR. Low Dose Elective Brain Irradiation in Small-cell Carcinoma of the Lung. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1979;5:941-5.
151. BLEEHEEN NM, BUNN PA, COX JD, et al. Role of Radiation Therapy in Small-cell Anaplastic Carcinoma of the Lung. Cancer Treat Rep 1983 ; 67:11-9.

152. BUNN PA, NUGENT JL, MATTHEWS MJ. Central Nervous System Metastases in Small-cell Bronchogenic Carcinoma. *Semin Oncol* 1978;5:314-22.
153. MATTHEWS MJ. Effects of Therapy of the Lung. A Clinicopathology Study. In : *Lung Cancer : Progress in Therapeutic Research*. MUGGIA F, ROZENCWEIG M (eds) Raven Press, New-York 1979;11:155-65.
154. JACOBS RH, GREENBURG A, BITRAM JD, et al. A 10-year Experience with Combined Modality Therapy for Stage III Small-cell Lung Carcinoma. *Cancer* 1986;58:2177-84.
155. MOORE TN, LIVINGSTON R, HEILBRUN L, et al. The Effectiveness of Prophylactic Brain Irradiation in Small-cell Carcinoma of the Lung. *Cancer* 1978;41:2149-53.
156. BYHARDT RW, LIBNOCH JA, COX JD, et al. Local Control of Intrathoracic Disease with Chemotherapy and Role of Prophylactic Cranial Irradiation in Small-cell Carcinoma of the Lung. *Cancer* 1981;47:2239-46.
157. LISHNER M, FELD R, PAYNE DG, et al. Late Neurological Complication After Prophylactic Cranial Irradiation in Patients with Small-cell Lung Cancer. *J Clin Oncol* 1990;8:215-21.
158. ARONEY RS, AISNER J, WESLEY MN, et al. Value of Prophylactic Cranial Irradiation Given at Complete Remission in Small-cell Lung Carcinoma. *Cancer Treat Rep* 1983;67:675-82.
159. ROSEN ST, MAKUCH RW, LICHTER AS, et al. Role of Prophylactic Cranial Irradiation in Prevention of Central Nervous System Metastases in Small-cell Lung Cancer Potential Benefit Restricted to Patients with Complete Response *Am J Med* 1983;74:615-24.
160. KONAKI R, COX JD, HOLOYE PY, BYHARDT RW. Change in the Relative Risk and Sites of Central Nervous System Metastasis with Effective Chemotherapy and Radiation Therapy in Small-cell Carcinoma of the Lung. *Am J Clin Oncol* 1983;6:515-21.
161. FLECK JF, EINHORN LH, LAUER RC, et al. Prophylactic Cranial Irradiation Indicated in Small-cell Lung Cancer. *J Clin Oncol* 1990;8:209-14.
162. JOHNSON BE, BECKER B, GOFF WB, et al. Neurologic Neuropsychologic and Computed Cranial Tomography Scan Abnormalities in 2-to 10-year Survivors of Small-cell Lung Cancer. *J Clin Oncol* 1985;3:1659-67.
163. JOHNSON BE, PATRONAS N, HAYES W, et al. Neurologic Computed Cranial Tomography and Magnetic Resonance Imaging Abnormalities in Patients with Small-cell Lung Cancer *J Clin Oncol* 1990;8:48-56.
164. ELLISON N, BERNATH A, KANE R, et al. Disturbing Problems of Success Clinical Status of Long-term Survivors of Small-cell Lung Cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1982;1:149 (Abstr).

165. LICCIARDELLO JT, CERSOSIMO RJ, KARP DD, et al. Disturbing Central Nervous System Complications Following Combination Chemotherapy and Prophylactic Whole Brain Irradiation in Patients with Small-cell Lung Cancer. *Cancer Treat Rep* 1985;69:1429-30.
166. FELD R, EVANS WK, DEBOER G, et al. Combined Modality Treatment of Small-cell Carcinoma of the Lung. *Arch Intern Med* 1981;141:469-75.
167. PEDERSEN AG, KRISTJANSEN PE, HANSEN HH. Prophylactic Cranial Irradiation and Small-cell Lung Cancer. *Cancer Treat Rev* 1988;15:85-103.
168. CATANE R, SCHWADE JG, YARR I, et al. Follow-up Neurological Evaluation in Patients with Small-cell Lung Carcinoma Treated with Prophylactic Cranial Irradiation and Chemotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1981;7:107-9.
169. LAUKKANEN MD, KLONOFF H, ALLAN B, et al. The Role of Prophylactic Cranial Irradiation in Limited Stage Small-cell Lung Cancer Clinical, Neurophysiologic and CT Sequelae. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1988;14:1109-17.
170. KOMAKI R, BYHARDT RW, ANDERSON T, et al. What is the Lowest Effective Biologic Dose for Prophylactic Cranial Irradiation? *Am J Clin Oncol* 1985;8:523-7.
171. LEE JS, UNSAWASDI T, LEE Y, et al. Neurotoxicity in Long-term Survivors of Small-cell Lung Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1986;12:313-21.
172. CHAK LY, ZATZ LM, WASSERSTEIN P, et al. Neurologic Dysfunction in Patients Treated for Small-cell Carcinoma of the Lung. A Clinical and Radiological Study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1986;12:385-9.
173. BERRY RJ. Some Observations of the Combined Effects of X-rays and Methohexate on Human Tumor Cells in Vitro with Possible Relevance to their Most Useful Combination in Radiotherapy. *Am J Roentgenol* 1968;102:509-18.
174. LEENHOUTES HP, CHADWICK KH, DEEN DF. An Analysis of the Interaction Between 2 Nitrosourea Compounds and X-irradiation in Rat Brain Tumor Cell. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1980;37:169-81.
175. SCHER H, HILARIS B, WITTES R. Long-term Follow-up of Combined Modality Therapy in Small-cell Carcinoma of the Lung. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1983;2:199 (Abstr).
176. KONAKI R. Prophylactic Cranial Irradiation for Small-cell Carcinoma After Lung Cancer Treat. *Symp* 1985;2:35-9.
177. FRYTAK S, SHAW JN, O'NEILL BP, et al. Leucoencephalopathy in Small-cell Lung Cancer Patients Receiving Prophylactic Cranial Irradiation. *Am J Clin Oncol* 1989;12:27-33.

178. HERSKOVIC AM, ORTON CG. Elective Brain Radiation for Small-cell Anaplastic Lung Cancer *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1986;12:427-9.
179. TURRISI AT, GLOVER DJ, MASON B, TESTER W. Prophylactic Cranial Irradiation After Chemotherapy as Part of a Combined Modality Platinum-etoposide and Twice-daily Chest Irradiation for Limited Small-cell Lung Cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1989;8:245 (Abstr).
180. LECHEVALLIER T, ARRIAGADA R, DEWAR JA, RUFFIE P, MARTIN M. Prophylactic Cranial Irradiation in Small-cell Lung Cancer. *Lancet* 1985;23:692-3 (Letter).
181. CLAVIER H, POIRAUDEAU S, LEGROS V, TOURANI JM. Métastase Hypophysaire d'un Carcinome Bronchique à Petites Cellules Responsable d'un Diabète Insipide Révélé par la Corticothérapie. *Rev Mal Resp* 1987;4:185-6.
182. KLEISBAUER JP, GUERIN JC, ARNAUD A, POVRIER R, VESCO D. Chimiothérapie par Cisplatine à Forte Dose dans les Métastases Cérébrales des Cancers du Poumon. *Bull Cancer* 1990;77:661-5.
183. HANDE KR, OLDHAM RK, FER MF, RICHARDSON RL, GRECO FA. Randomized Study of High-dose Versus Low-dose Methotrexate in the Treatment of Extensive Small-cell Lung Cancer. *Am J Med* 1982;73:413-9.
184. NEJSTROM ES, CAPIZZI RL, RUDNICK SA, et al. High-dose Methotrexate in Small-cell Lung Cancer. *Cancer* 1983;15:1056-61.
185. COX JD, STANLEY K, PETROVICH Z, PAIG C, YESNES R. Cranial Irradiation in Cancer of the Lung of all Cell Types. *J Am Med Assoc* 1981;245:469-72.
186. AISNER J, WHITACRE M, VAN ECHO DA, WIERNICK PH. Combination Chemotherapy for Small-cell Carcinoma of the Lung Continuous or Alternating Non Cross Resistant Combinations *Cancer. Treat Rep* 1982;66:221-30.
187. JACKSON DV, RICHARDS F, COOPER MR, et al. Prophylactic Cranial Irradiation in Small-cell Carcinoma of the Lung. A Randomized Study. *J Am Med Assoc* 1977;237:2730-3.
188. MAURER LH, TULLOH M, WEISS RB, et al. A Randomized Combined Modality Trial in Small-cell Carcinoma of the Lung Comparison of Combination Chemotherapy-radiation Therapy Versus Cyclophosphamide-radiation Therapy Effects of Maintenance Chemotherapy and Prophylactic Whole Brain Irradiation. *Cancer* 1980;45:30-9.
189. SEYDEL HG, CREECH R, PAGANO M, et al. Combined Modality Treatment of Small-cell Indifferentiated Carcinoma of the Lung. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1981;7 (S1):41-3.
190. HIRSCH FR, HANSEN HH, PAULSON OB. Development of Brain Metastasis in Small-cell Anaplastic Carcinoma of the Lung. In : *CNS Complications of Malignant Disease*, KAY J, WHITEHOUSE J (eds) Mc Millan, New-York 1979:175-184.

191. GIANNONE L, JOHNSON DH, HANDE KR, GRECO FA. Favorable Prognosis of Brain Metastases in Small-cell Lung Cancer. *Ann Int Med* 1987;106:386-9.
192. VAN HAZEL G, SCOTT M, EAGAN RT. The Effect of CNS Metastases on the Survival of Patients with Small-cell Cancer of the Lung. *Cancer* 1983;51:933-7.
193. CARMICHAEL J, CRANE JM, BUNN PA, et al. Results of Therapeutic Cranial Irradiation in Small-cell Lung Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1988;14:455-9.
194. CRANE JM, NELSON MJ, IHDE DC, et al. A Comparison of Computed Tomography and Radionuclide Scanning for Detection of Brain Metastases in Small-cell Lung Cancer. *J Clin Oncol* 1984;2:1017-24.
195. DOYLE JT. Brain Metastasis in the Natural History of Small-cell Lung Cancer. *Cancer* 1982;50:752-4.
196. BAGLAN JR, MARKS JE. Comparison of Symptomatic And Prophylactic Irradiation of Brain Metastases from Oat-cell Carcinoma of the Lung. *Cancer* 1981;47:41-5.
197. KIRSTJANSEN PEG, HANSEN HH. Brain Metastases for Small-cell Lung Cancer Treated with Combination Chemotherapy. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1988;24:545-7.
198. HAAXMA-REICHE H, BERENDSEN HH, POSTMUS PE. Podophyllotoxins for Brain Metastases of Small-cell Lung Cancer. *J Neurol Oncol* 1990;12:432-7.
199. KLEISBAUER JP, VESCO D, OREHEK I, et al. Treatment of Brain Metastases of Lung Cancer with High Doses of Etoposide. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1988;24:131-5.
200. POSTMUS PE, HAAXMA-REICHE H, SLEIJFER DTH, et al. High Dose Etoposide for Brain Metastases of Small-cell Lung Cancer. A Phase II Study. *Br J Cancer* 1989;59:254-6.
201. GIACCONE G, DONADIO M, BONARDI GM, TESTORE F, CALCIATI A. Tenoposide an Effective Treatment for Brain Metastases of Small-cell Carcinoma of the Lung. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1988;24:229-31.
202. SOUHAMI RI, GEDDES DM, SPIRO SG, et al. Radiotherapy in Small-cell Cancer of the Lung Treated with Combination Chemotherapy. A Controlled Trial. *Br Med J* 1984;288:1643-6.
203. PEDERSEN AG, BACH F, MELGAARD B. Frequency, Diagnosis and Prognosis of Spinal Cord Compression in Small-cell Bronchogenic Carcinoma. A Review of 817 Consecutive Patients. *Cancer* 1985;55:1818-22.
204. SCULIER JP, FELD R, EVANS WK, et al. Neurologic Disorders in Patients with Small-cell Lung Cancer *Cancer* 1987;60:2275-83.

205. GOLDMAN JM, ASH CM, SOUHAMI RL, et al. Spinal Cord Compression in Small-cell Lung Cancer : A Retrospective Study of 610 Patients. *Br J Cancer* 1989;59:591-3.
206. PEDERSEN AG, BACH F, MELGAARD B. Frequency Diagnosis and Prognosis of Spinal Cord Compression in Small-cell Bronchogenic Carcinoma *Cancer* 1985;55:1818-22.
207. HOLOYE P, LIBNOCH J, COX JC, et al. Spinal Cord Metastasis in Small-cell Carcinoma of the Lung. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1984;10:349-56.
208. AINSER J, OSTROW S, GOVINDAN S, WIERNIK PH. Leptomeningeal Carcinomatosis in Small-cell Carcinoma of the Lung *Med Pediat Oncol* 1981;9:47-9.
209. ARONEY RS, DALLEY DN, CHAN WK, et al. Meningeal Carcinomatosis in Small-cell Carcinoma of the Lung. *Am J Med* 1981;71:26-32.
210. BRERETON HD, O'DONNELL JF, KENT CH, MATTHEWS M, DUNNICK NR, JOHNSON RE. Spinal Meningeal Carcinomatosis in Small-cell Carcinoma of the Lung. *Ann Intern Med* 1978;4:517-519.
211. WATSON P. Managing Spinal Cord Compression in Small-cell Lung Cancer. *Br Med J* 1991;302:103-5.
212. HUSBAND DJ. Managing Spinal Cord Compression and Lung Cancer. *Br Med J* 1991;302:728 (Letter).
213. IHDE DC, BUNN PA. Chemotherapy of Small-cell Bronchogenic Carcinoma In Whitehouse JMA, Williams CJ eds : *Recent Advances in Clin Oncol* 1982;1:305-23.
214. ISSEL BF, EINHORN LH, COMIS RL, et al. Multicenter Phase II Trial of Etoposide in Previously Treated Small-cell Carcinoma of the Lung *Cancer Treat Rep* 1985;69:127-8.
215. BORK E, HANSEN M, DOMBERNOWSKY P, et al. Teniposide (VM-26) an Overlooked Highly Active Agent in Small-cell Lung Cancer Results of a Phase II Trial in Untreated Patients. *J Clin Oncol* 1986;4:524-7.
216. SMITH IE, HARLAND SJ, ROBINSON BA, et al. Carboplatin : A very Active New Cisplatin Analog in the Treatment of Small-cell Lung Cancer. *Cancer Treat Rep* 1985;69:43-6.
217. PALLARES C, IZQUIERDO MA, PARELES A, et al. A Phase II Trial of Carboplatin in Untreated Patients with Extensive Stage Small-cell Lung Cancer. *Cancer* 1991;68:40-3.
218. ROSENTHAL M, KEFFORD R, RAGHAVAN D, STUART-HARRIS R. Epirubicin : A Phase II Study in Recurrent Small-cell Lung. *Cancer Chemother Pharmacol* 1991;28:220-2.
219. BLACKSTEIN M, EISENHAEUER EH, WIERZBICKI R, YOSHIDA S. Epirubicin in Extensive Small-cell Lung Cancer. A Phase II Study in Previously Untreated Patients. *J Clin Oncol* 1990;8:385-9.

220. CAVALLI F, SONNTAG RW, JUNGI F, SENN HJ, BRUNNER KW. VP-16-213 Monotherapy for Remission Induction of Small-cell Lung Cancer : A Randomized Trial Using Three Dosage Schedules Cancer Treat Rep 1978;62:473-5.
221. TEMPERO M, KERSINGER A, LEMON HM. VP-16-213 Therapy in Patients with Small-cell Carcinoma of the Lung After Failure on Combination Therapy. Cancer Clin Trials 1981;4:155-7.
222. MORSTYN G, IHDE DC, LICHTER AS, et al. Small-cell Lung Cancer 1973-1983. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1984;10:515-39.
223. AISNER J, ALBERTO P, BITRAN J, et al. Role of Chemotherapy in Small-cell Lung Cancer. A Consensus Report of the International Association for the Study of the Lung. Cancer Treat Rep 1983;67:37-43.
224. BRODER LE, COHEN MH, SELAWRY OS. Treatment of Bronchogenic Carcinoma II : Small-cell Cancer. Cancer Treat Rev 1977;4:219-60.
225. BUNN PA, IHDE DC. Small-cell Bronchogenic Carcinoma. A Review of Therapeutic Results Cancer Treat Res 1981;1:169-208.
226. CLARK P, COTTIER B, JOEL SP, THOMPSON P, SLEVIN ML. Prolonged Administration in Single-agent Oral Etoposide in Patients with Untreated Small-cell Lung Cancer. Proc Am Soc Clin Oncol 1990;9:226 (Abstr).
227. EDMONSON JH, LAGAKO SW, SELAWRY OS, et al. Cyclophosphamide and CCNU in the Treatment of Inoperable Small-cell Carcinoma and Adeno Carcinoma of the Lung. Cancer Treat Rep 1976;60:925-32.
228. LOWENBRAUN S, BARTOLUCCI A, SMALLEY RV, et al. The Superiority of Combination Chemotherapy Over Single Agent Chemotherapy in Small-cell Carcinoma. Cancer 1979;44:406-13.
229. ALBERTO P, BRUNNER KW, MARTZ G, et al. Treatment of Bronchogenic Carcinoma with Simultaneous or Sequential Combination of Chemotherapy Including Cyclophosphamide, Methotrexate, Procarbazine, and Vincristine. Cancer 1976;38:2208-16.
230. GOLDIE JH, COLDMAN AJ. The Genetic Origin of Drug Resistance in Neoplasms Implications for Systemic Therapy Cancer Res 1984;44:3643-53.
231. GOLDIE JH, COLDMAN AJ, GUDAUSKAS GA. Rationale for the Use of Alternating Non-cross Resistant Chemotherapy. Cancer Treat Rep 1982;66:439-49.
232. JETT JR, EVERSON L, THERNEAU TM, et al. Treatment of Limited-stage Small-cell Lung Cancer with Cyclophosphamide, Doxorubicin and Vincristine with or Without Etoposide : A Randomized Trial. J Clin Oncol 1990;8:33-9.
233. HANSEN HH, DOMBERNOWSKY P, HANSEN M, et al. Ann Intern Med 1978;89:177-81.

234. HANSEN HH, SALARVRY OS, SIMON R, et al. Combination Chemotherapy of Advanced Lung Cancer : A Randomized Trial. *Cancer* 1976;38:2201-7.
235. SCULIER JP, KLASTERSKY J, LIBERT P, et al. Randomized Study Comparing Etoposide and Vindesine with or Without Cisplatin as Induction Therapy for Small-cell Lung Cancer. *Ann Oncol* 1990;1:128-33.
236. EVANS WK, FELD R, MURRAY N, et al. Superiority of Alternating Non-cross Resistant Chemotherapy in Extensive Small-cell Lung Cancer. *Ann Intern Med* 1987;107:451-8.
237. WAMPLER G, HEIM WL, ELLISON NM, AHLGREN JD, FRYER JG. Comparison of Cyclophosphamide, Doxorubicin and Vincristine with an Alternating Regimen of Methotrexate, Etoposide and Cisplatin / cyclophosphamide, Doxorubicin and Vincristine in the Treatment of Extensive Disease Small-cell Lung Carcinoma. *J Clin Oncol* 1991;9:1438-45.
238. ETTINGER DS, FINKELSTEIN DM, ABELOFF MD, et al. A Randomized Comparison of Standard Chemotherapy Versus Alternating Chemotherapy and Maintenance Versus no Maintenance Therapy of Extensive-stage Small-cell Lung Cancer. *J Clin Oncol* 1990;8:230-40.
239. HAVEMANN K, WOLF M, HOLLE R, et al. Alternating Versus Sequential Chemotherapy in Small-cell Lung Cancer. *Cancer* 1987;59:1072-82.
240. JACKSON DV, CASE DL. Small-cell Lung Cancer : A Ten-year Perspective. *Semin Oncol* 1986;13 (S3):63-74.
241. MESSIEH AA, SCHWEITZER JM, LIPTON A, et al. Addition of Etoposide to Cyclophosphamide, Doxorubicin and Vincristine for Remission Induction and Survival in Patients with Small-cell Lung cancer. *Cancer Treat Rep* 1987;71:61-6.
242. AISNER J, ABRAMS J. Cisplatin for Small-cell Lung Cancer. *Semin Oncol* 1989;16 (S6):2-9.
243. SCHADEL FM, TRADER MW, LASTER WR, et al. Cis-dichlorodiamminoplatinum II Combination Chemotherapy and Cross-resistance Studies with Tumors of Mice *Cancer Treat Rep* 1979;63:1559-73.
244. PORTER L, JOHNSON D, HAINSWORTH J, et al. Cisplatin and Etoposide Combination therapy for Refractory Small-cell Carcinoma of the Lung. *Cancer Treat Rep* 1985;69:479-81.
245. EVANS WK, OSOBA D, FELD R, et al. Etoposide and Cisplatin An Effective Treatment for Relapse in Small-cell Lung Cancer. *J Clin Oncol* 1985;3:65-71.
246. WOLF M, PRITSCH M, DRINGS P, et al. Cyclic-alternating Versus Response-oriented Chemotherapy in Small-cell Lung Cancer. *J Clin Oncol* 1991;9:614-24.

247. PORTER L, JOHNSON D, HAINSWORTH J, et al. Recurrent Small-cell Lung Carcinoma Treated with VP 16 and Cisplatin. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1984;3:215 (Abstr).
248. ARDIZZONI A, FUSCO V, PENNUCCI C, et al. Alternating Chemotherapy with Cyclophosphamide, Doxorubicin, Vincristine and Cisplatin, Etoposide Followed by Prophylactic Cranial and Thoracic Irradiation for Small-cell Lung Cancer. *Anticancer Res* 1991;11:681-4.
249. EVANS WM, SHEPERD FA, FELD R, et al. VP-16 and Cisplatin as First-line Therapy for Small-cell Lung Cancer. *J Clin Oncol* 1985;3:1471-7.
250. WOODS RL, LEVI JA. Chemotherapy for Small-cell Lung Cancer. A Randomized Study of Maintenance Therapy with Cyclophosphamide, Achiamycin and Vincristine After Remission Induction Therapy with Cisplatin, VP-16-213 and Radiotherapy. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1984;3:214 (Abstr).
251. ROTH BJ, JOHNSON DH, EINHORN LH, et al. Randomized Study of Cyclophosphamide, Doxorubicin and Vincristine Versus Etoposide and Cisplatin Versus Alternation of These Two Regimens in Extensive Stage Small-cell Lung Cancer. *J Clin Oncol* 1992;10:282-91.
252. NATALE RB, SHANK B, HILARIS BS, et al. Combination Cyclophosphamide, Adriamycin, Vincristine Radiply Alternating with Combination Cisplatin and VP-16 in Treatment of Small-cell Lung Cancer. *Am J Med* 1985;79:303-8.
253. LEE EJ Etoposide : Current Status and Future Prospects *Cancer* 1991;67 (S):215-9.
254. WEISS RB. Small-cell Carcinoma of the lung Therapeutic Management *Ann Intern Med* 1978;88:522-31.
255. MAURER LH, TULLOH M, WEISS RB, et al. A Randomized Combined Modality Trial in Small-cell Carcinoma of the Lung. *Cancer* 1980;45:30-39.
256. CULLEN MH. Optimum Duration of Treatment with Combination Chemotherapy for Small-cell Lung cancer *Chest* 1989;96(S):62-4.
257. ETTINGER DS, MEHTA CR, ABELOFF MD, et al. Maintenance Chemotherapy Versus no Maintenance Chemotherapy in Complete Responders Following Induction Chemotherapy in Extensive Disease Small-cell Lung Cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1987;6:175 (Abstr).
258. BLEEHEEN NM, BUNN PA, COX JD, et al. Role of Radiation Therapy in Small-cell Anaplastic Carcinoma of the Lung. *Cancer Treat Rep* 1983;67:11-9.
259. LEBEAU B, CHASTANG P, ALLARD J, et al. Six Versus Twelve Cycles for Complete Responders to Chemotherapy in Small-cell Lung Cancer *Eur Respir J* 1992;5:286-90.

260. SPINTER TAW. For EORTC-lung Cancer Cooperative Group Induction Versus Induction Plus Maintenance Chemotherapy in Small-cell Lung Cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1988;7:202 (Abstr).
261. SPIRO SG, SOUHAMI RL, GEDDES D, et al. Duration of Chemotherapy in Small-cell Lung cancer *Br J Cancer* 1989;59:578-581.
262. BLEEHEEN NM, FAYERS PM, STEPHENS RJ. Controlled Trial of Twelve Versus Six Courses of Chemotherapy in the Treatment of Small-cell Lung Cancer *Br J Cancer* 1989;59:484-8.
263. BYRNE MJ, VAN HAZEL G, TROTTER J, et al. Maintenance Chemotherapy in Limited Small-cell Lung Cancer. A Randomized Controlled Clinical Trial *Br J Cancer* 1989;60:413-8.
264. AISNER J. Is Combined Modality Treatment of Small-cell Carcinoma of the Lung Necessary ? In : Wiernick PH eds, *Controversies of Oncology*, New-York : Wiley 1982:155-73.
265. CULLEN M, MORGAN D, GREGORY W, et al. Maintenance Chemotherapy for Anaplastic Small-cell Carcinoma of the Bronchus : A Randomized Controlled Trial. *Cancer Chemother Pharmacol* 1986;17:157-60.
266. MC VIE JG, DALESIO O, KIRKPATRICK A, et al. Induction versus Induction Plus Maintenance Therapy in Small-cell Lung Cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1986;5:188 (Abstr).
267. GOLDIE JH, COLDMAN AJ. A Mathematical Model for Relating Drug Sensitivity of Tumors to Their Spontaneous Mutation Rate *Cancer Treat Rep* 1979;63:1727-33.
268. SIKIC BI, DANIELS JR, CHARK L, et al. POCC Versus POCC / VAM Therapy for Small-cell Anaplastic (Oat Cell) Lung Cancer. In : PRESTAYKO AW, CROOKE ST, BAKES LH, et al. (eds) *Academic, Nitrosoureas* San Diego CA, 1981:221-31.
269. ETTINGEN DS, LAGAKOS S. Phase II Study of CCNU, Cyclophosphamide, Adriamycin, Vincristine and VP-16 in Small-cell Carcinoma of the Lung. *Cancer* 1982;49:1544-54.
270. DANIELS JR, CHARK L, SIKIC BI, et al. Chemotherapy of Small-cell Carcinoma of the Lung : A Randomized Comparison of Alternating and Sequential Combination Chemotherapy Programs. *J Clin Oncol* 1984;2:1192-9.
271. MEHTA C, VOGL SE. For ECOG Cyclic Non-cross Resistant Combination Chemotherapy for Small-cell Lung Cancer in Prolongation of Remission Duration Without Prolongation of Survival with Enhanced Toxicity. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1982;1:152 (Abstr).
272. AISNER J, WHITACRE M, VAN ECHO DA, et al. Combination Chemotherapy for Small-cell Carcinoma of the Lung Continuous Versus Alternating Non-cross Resistant Combination. *Cancer Treat Rep* 1982;66:221-30.

273. SCHER H, CASPER E, GRALLA R. Intensive Induction Chemotherapy with Cisplatin Plus Etoposide with Radiotherapy for Small-cell Lung Cancer. Proc IV World Conf Lung Cancer 1985;95:483 (Abstr).
274. FELD R, EVANS WK, COY P, et al. Canadian Multicenter Randomized Trial Comparing Sequential and Alternating Administration of Two Non-cross Resistant Chemotherapy Combinations in Patients with Limited Small-cell Carcinoma of the Lung. J Clin Oncol 1987;5:1401-1409.
275. GOODMAN GE, BLASKO J. For SWOG Concurrent Chemotherapy with VP-16/Vincristine/Adriamycin/Cyclophosphamide (EVAC) Versus Alternating Chemotherapy with VP-16/cis-platinum and Vincristine / Adriamycin / Cyclophosphamide (VPP/VAC) in Limited Small-cell Lung Cancer. Proc Am Soc Clin Oncol 1986;5:169 (Abstr).
276. LIVINGSTON RB, MIRA JG, CHEN TT, et al. Combined Modality Treatment of Extensive Small-cell Lung Cancer. A SWOG Study. J Clin Oncol 1984;2:585-90.
277. TAMURA T, FUKUOKA M, FURUSE K. Japanese Multicenter Randomized Trial : Cyclophosphamide, Adriamycin, Vincristine (CAV) Versus Cisplatin, Etoposide (PVP) Versus CAV Alternating with PVP in Patients with Small-cell Lung Cancer. Proc Am Soc Clin Oncol 1989;8:220 (Abstr).
278. OSTERLIND K, SØRENSEN S, HANSEN HH, et al. Continuous Versus Alternating Combination Chemotherapy for Advanced Small-cell Carcinoma of the Lung. Cancer Res 1983;43:6085-9.
279. PEDERSEN AG, OSTERLING K, VINDELOV L, et al. Alternating Versus Continuous Chemotherapy of Small-cell Lung Cancer. A 3-armed randomized Trial. Proc Am Soc Clin Oncol 1987;6:185 (Abstr).
280. MAURER LH, PAJAK T, EATON W, et al. Combined Modality Therapy with Radiotherapy, Chemotherapy and Immunotherapy in Limited Small-cell Carcinoma of the Lung. J Clin Oncol 1985;3:969-76.
281. KLIMO P, CONNORS JM. MACOP-B Chemotherapy for the Treatment of Diffuse Large-cell Lymphoma Ann Intern Med 1985;102:596-602.
282. ALBA E, BRETON JJ, ALONSO L, et al. Alternating Chemotherapy for Small-cell Lung Cancer. A Twelve-week Schedule of six Drugs. Ann Oncol 1992;3:31-5.
283. WAMPLER GL, AHLGREN JD, SCHULOF RS. A Pilot Study of Intensive Weekly Chemotherapy for Extensive Disease Small-cell Carcinoma. Cancer Invest 1992;10:97-102.
284. MILES DW, EARL HM, SOUHAMI RL, et al. Intensive Weekly Chemotherapy for Good-prognosis Patients with Small-cell Lung Cancer. J Clin Oncol 1991;9:280-5.
285. TAYLOR CW, CROWLEY J, WILLIAMSON SK, et al. Treatment of Small-cell Lung Cancer with an Alternating Chemotherapy Regimen Given at Weekly Intervals : SWOG Pilot Study. J Clin Oncol 1990;8:1811-7.

286. MURRAY N, SHAH A, OSOBA D, et al. Intensive Weekly Chemotherapy for the Treatment of Extensive-stage Small-cell Lung Cancer. *J Clin Oncol* 1991;9:1632-8.
287. OSTERLING K, PEDERSEN AG, VINDELOV LL, et al. Alternating or Continuous Chemotherapy of Extensive Stage Small-cell Lung Cancer Results of a Controlled Trial on 204 Patients Lung Cancer 1986;2:127-8.
288. BIANCO AR, STEFANI S, GRIDELLI C, et al. Intensive Alternating Combination Chemotherapy and High Dose Chest Radiotherapy in Small-cell Lung Cancer; *Tumori* 1991;77:437-41.
289. WITTES RE, GOLDIN A. Unresolved Issues in Combination Chemotherapy Cancer Treat Rep 1986;70:105-25.
290. SCHADEL FM, GRISWOLD DP, CORBETT TH, et al. Testing Therapeutic Hypotheses in Mice and Men : Observation on the Therapeutic Activity Against Solid Tumors in Mice Treated with Anticancer Drugs that Have Demonstrated or Potential Clinical Utility for Treatment of Advanced Solid Tumors of Man. In DE VITA V, BUSH H (eds). *Cancer Drug Development, Part B : Methods in Cancer Research Vol 17*, Academic, Orlando FL 1979:3-51.
291. FREI E, CANELLOS GP. Dose : A Critical Factor in Cancer Chemotherapy. *Am J Med* 1980;69:585-94.
292. COHEN MH, CREAVEN PJ, FOSSIECK BE, et al. Intensive Chemotherapy of Small-cell Bronchogenic Carcinoma. *Cancer Treat Rep* 1977;61:349-54.
293. JOHNSON DH, DE LEO MJ, HANDE KR, et al. High Dose Induction Chemotherapy with Cyclophosphamide, Etoposide and Cisplatin for Extensive-stage Small-cell Lung Cancer. *J Clin Oncol* 1987;5:703-9.
294. ABELOFF MD, ETTINGER DS, KHOURI N, et al. Intensive Induction Therapy for Small-cell Carcinoma of the Lung. *Cancer Treat Rep* 1979;63:519-24.
295. AISNER J. Should We Intensify the Treatment for Small-cell Lung Cancer ? *Chest* 1989;96:64-66.
296. AISNER J, GOUSTOU M, MAURER LH, et al. Intensive Combination Chemotherapy, Concurrent Chest Irradiation and Warfarin for the Treatment of Limited-disease Small-cell Lung Cancer. *J Clin Oncol* 1992;10:1230-6.
297. MARKMAN M, ABELOFF MD, BERKMAN AW, WATERFIELD WC. Intensive Alternating Chemotherapy Regimen in Small-cell Carcinoma of the Lung. *Cancer Treat Rep* 1985;69:161-6.
298. THATCHER N, STOUT R, SMITH DB, et al. Three Months Treatment with Chemotherapy and Radiotherapy for Small-cell Lung Cancer. *Br J Cancer* 1985;52:327-32.
299. SMITH IE, PERREN SA, WOODIWISS AJ, et al. Carboplatin, Etoposide and Ifosfamide as Intensive Chemotherapy for Small-cell Lung Cancer. *J Clin Oncol* 1990;8:899-905.

300. PRENDIVILLE J, RADFORD J, TATCHER N, et al. Intensive Therapy for Small-cell Lung Cancer Using Carboplatin Alternating with Cisplatin, Ifosfamide, Etoposide Mid Cycle Vincristine and Radiotherapy. *J Clin Oncol* 1991;9:1446-52.
301. KLASA RJ, MURRAY N, COLDMAN AJ. Dose-intensity Meta-analysis of Chemotherapy Regimen in Small-cell Carcinoma of the Lung. *J Clin Oncol* 1991;9:499-508.
302. JOHNSON DH, EINHORN LH, BIRCH R, et al. A Randomized Comparison of High-dose Versus Conventional-dose Cyclophosphamide, Doxorubicin and Vincristine for Extensive-stage Small-cell Lung Cancer. A Phase III Trial of SECC Study Group *J Clin Oncol* 1987;5:1731-8.
303. O'DONNELL MR, RUCKDESCHEL JC, BAXTER D, et al. Intensive Induction Chemotherapy for Small-cell Anaplastic Carcinoma of the Lung. *Cancer Treat Rep* 1985;69:571-5.
304. FIGUEROA AT, KRYNIAK WN, STRAUTMANIS I, ET al. Cotrimoxazole Prophylaxis During High-dose Chemotherapy of Small-cell Lung Cancer. *J Clin Oncol* 1985;3:54-64.
305. WOLFF SN, BIRCH R, SUMA P, GRECO FA. Randomized Dose-response Evaluation of Etoposide in Small-cell Carcinoma of the Lung. *Cancer Treat Rep* 1986;70:583-7.
306. IHDE DC, JOHNSON BE, MULSHINE JL, et al. Randomized Trial of High-dose Versus Standard Dose Etoposide and Cisplatin in Extensive Disease Stage Small-cell Lung Cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1987;7:71 (Abstr).
307. LOWENBRAUN S, BIRCH R, BUCHMAN R, et al. Combination Chemotherapy in Small-cell Lung Cancer. *Cancer* 1984;54:2344-50.
308. APPELBAUM FR, DAHLBERG S, THOMAS ED, et al. Bone Marrow Transplantation or Chemotherapy After Remission Induction for Adults with Acute Nonlymphoblastic Leukemia *Ann Intern Med* 1984;101:581-8.
309. IHDE DC, DEISSEROTH AB, LICHTER AS, et al. Late Intensive Combined Modality Therapy Followed by Autologous Bone Marrow Infusion in Extensive Stage Small-cell Lung Cancer. *J Clin Oncol* 1986;4:1443-54.
310. CRAWFORD J, OZER H, STOLLER R, et al. Reduction by Granulocyte Colony-stimulating Factor of Fever and Neutropenia Induced by Chemotherapy in Patients with Small-cell Lung Cancer. *New Engl J Med* 1991;315:164-70.
311. SHEPHERD FA, GOSS PE, RUSTHOVEN J, et al. Phase I Trial of Granulocyte-macrophage Colony Stimulating Factor with High-dose Cisplatin and Etoposide for Treatment of Small-cell Lung Cancer. *J Nat Cancer Instit* 1992;84:59-60.
312. ANDERSON HG, RADFORD J, POTTER MR, et al. Infection Risk in Patient with Small-cell Lung Cancer Receiving Intensive Chemotherapy and Recombinant Human Granulocyte-macrophage Colony Stimulating Factor. *Eur J Cancer* 1992;28:105-12.

313. HUMBLET Y, SYMANN M, BOSLY A, et al. Late Intensification Chemotherapy with Autologous Bone Marrow Transplantation in Selected Small-cell Carcinoma of the Lung : A Randomized Study J Clin Oncol 1987;5:1864-73.
314. MARANGOLO M, ROSTI G, AMADORI D, et al. High-dose Etoposide and Autologous Bone Marrow Transplantation as Intensification Treatment in Small-cell Lung Cancer : A Pilot Study Bone Marrow Transpl 1989;4:405-8.
315. SOUHAMI RL, FINN G, GREGORY WM, et al. High-dose Cyclophosphamide in Small-cell Carcinoma of the Lung. J Clin Oncol 1985;3:958-63.
316. SOUHAMI RL, HARPER PG, LINCH D, et al. High-dose Cyclophosphamide with Autologous Bone Marrow Transplantation for Small-cell Carcinoma of the Bronchus. Cancer Chemother Pharmacol 1983;10:205-7.
317. RUSHING DA, FRIEDENBERG WR, BALDAUF MC, et al. High-dose Carmustine and Autologous Bone Marrow Reinfusion in the Treatment of Refractory or Relapse Small-cell Lung Carcinoma Cancer 1991;68:720-4.
318. PICO JL, BAUME D, OSTRONOFF M. Chimiothérapie à Haute Dose Suivie d'Autogreffe de Moelle Osseuse dans le Traitement du Cancer Bronchique à Petites Cellules Bull Cancer 1987;74:587-95.
319. GOODMAN GE, CROWLEY J, LIVINGSTON RB, et al. Treatment of Limited Small-cell Lung Cancer with Concurrent Etoposide / Cisplatin and radiotherapy Followed by Intensification with High-dose Cyclophosphamide. J Clin Oncol 1991;9:453-7.
320. SPITZER G, FARHA P, VALDIVIESO M, et al. High-dose Intensification Therapy with Autologous Bone Marrow Support for Limited Small-cell Bronchogenic Carcinoma. J Clin Oncol 1986;4:4-13.
321. FARHA P, SPITZER G, VALDIVIESO M, et al. High-dose Chemotherapy and Autologous Bone Marrow Transplantation for the Treatment of Small-cell Lung Carcinoma. Cancer 1983;52:1351-5.
322. SMITH IE, EVANS BD, HARLAND SJ, et al. High-dose Cyclophosphamide with Autologous Bone Marrow Rescue After Conventional Chemotherapy in the Treatment of Small-cell Lung Carcinoma. Cancer Chemother Pharmacol 1985;14:120-4.
323. SCULIER JP, KLASATERSKY J, STRYCKMANS P, et al. Late Intensification in Small-cell Lung Cancer. A Phase I Study of High-dose Cyclophosphamide and Etoposide with Autologous Bone Marrow Transplantation. J Clin Oncol 1985;3:184-91.
324. ROBINSON B, EVANS BD, HARLAND SJ, et al. Autologous Bone Marrow Rescue in Unnecessary After High-dose Cyclophosphamide (7g/m²). In Mc VIE JG, DALESIO O, SMITH IE (eds) Autologous Bone Marrow Transplantation New-York 1984:131-5.

325. IHDE DC, MAKUCH RW, CARNEY DN, et al. Prognostic Implication of Stage of Disease and Sites of Metastasis in Patients with Small-cell Carcinoma of the Lung Treated with Intensive Chemotherapy. *Am Rev Respir Dis* 1981;123:500-7.
326. HIRSCH FR, HANSEN HH. Bone Marrow Involvement in Small-cell Anaplastic Carcinoma of the Lung Cancer 1980;46:206-11.
327. CAMPLING B, QUIRT I, BOER G, et al. Bone Marrow Involvement in Small-cell Lung Cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1983;2:195 (Abstr).
328. LAWRENCE JB, ELEFF M, BEHM FG, et al. Bone Marrow Examination in Small-cell Carcinoma of the Lung Comparison of Trephine Biopsy with Aspiration. *Cancer* 1984;53:2188-90.
329. STAHEL RA, MABRY M, SKARIN AJ, et al. Detection of Bone Marrow Metastasis in Small-cell Lung Cancer by Monoclonal Antibody. *J Clin Oncol* 1985;3:455-61.
330. BUNN PA, SCHLAM M, GAZDAR A. Comparison of Cytology and DNA Content Analysis by Flow Cytometry in Specimens from Lung Cancer Patients. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1980;21:40 (Abstr).
331. CARNEY DN, GAZDAR AF, MINNA JD. Positive Correlation Between Histological Tumor Involvement and Generation of Tumor-cell Colonies in Agarose in Specimens Taken Directly from Patients with Small-cell Carcinoma of the Lung. *Cancer Res* 1980;40:1820-3.
332. SYMANN M, HUMBLET Y, CANON JL, et al. Detector of Bone Marrow Metastasis in Small-cell Lung Cancer by Tumor Stem Cell Assay and by Monoclonal Antibodies. In DICHE VA, SPITZER G, JAGANNOTH (eds) : Autologous Bone Marrow Transplantation Proc of the Third International Symposium Houston 1987.
333. LIVINGSTON RB. Small-cell Cancer Whither Late Intensification ? *J Clin Oncol* 1986;4:1437-8.
334. STEWART P, BUCKNER CD, THOMAS ED, et al. Intensive Chemotherapy with Autologous Marrow Transplantation for Small-cell Carcinoma of the Lung. *Cancer Treat Rep* 1983;67:1055-9.
335. KLASTERSKY J, NICAISE C, LONGEVAL E, et al. Cisplatin, Adriamycin, and Etoposide for Remission Induction of Small-cell Bronchogenic Carcinoma Evaluation of Efficacy and Toxicity of Pilot Study of Late Intensification with Autologous Bone Marrow Rescue. *Cancer* 1982;50:652-8.
336. CUNNINGHAM D, BANHAM SW, HUTCHEON AH, et al. High-dose Cyclophosphamide and VP-16 as Late Intensification Therapy for Small-cell Lung Cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 1985;15:303-6.
337. CORNBLEET M, GREGOR A, ALLAN S, et al. High-dose Melphalan as Consolidation Therapy for Good Prognosis Patients with Small-cell Carcinoma of the Bronchus. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1984;3:210 (Abstr).

Apport des traitements médicaux associés aux traitements conventionnels dans le cancer bronchique à petites cellules

Bernard LEBEAU

Malgré les progrès réalisés ces vingt dernières années, l'insuffisance des résultats obtenus par les traitements conventionnels (chimiothérapie, radiothérapie, chirurgie) dans le cancer bronchique à petites cellules (CBPC) est criante car les réelles guérisons constatées ne le sont que chez des patients sélectionnés par de rigoureux critères d'inclusion et pour une fraction de cette population privilégiée qui reste toujours inférieure à 20 % lorsque l'on sait se donner le recul du temps. L'ensemble des CBPC reste d'un effroyable pronostic : plus de 50 % de décès à un an, moins de 10 % en vie à 5 ans. Beaucoup de recherches tendent donc actuellement à l'amélioration de ces résultats par l'adjonction aux traitements conventionnels dont les marges de progrès paraissent faibles, de nouveaux traitements médicaux qui pourraient soit augmenter cette marge par optimisation de l'action de la chimiothérapie (facteurs de croissance médullaire), soit ouvrir d'autres voies dans l'approche thérapeutique du CBPC (interférons, interleukines, analogues de la somatostatine, anticoagulants...)

Les facteurs de croissance médullaire

Les aplasies médullaires sont très fréquentes au cours du traitement des CBPC. Les accidents infectieux qui les compliquent, pneumopathies ou septicémies surtout, sont très fréquemment responsables de décès sur ce terrain (1). Il est inacceptable que le nombre de ces décès iatrogènes dépasse 5 % au sein d'une population globale de CBPC (2). Vu la polychimiothérapie lourde utilisée dans le traitement actuel de ces

cancers il était logique qu'ils constituent une des toutes premières indications de l'emploi des facteurs de croissance médullaire, G-CSF (granulocyte-colony stimulating factor) et GM-CSF (granulocyte-macrophage colony stimulating factor). Le G-CSF a l'avantage d'être sélectif dans son action sur les cellules médullaires progénitrices du neutrophile mature.

Les essais de phase I-II de Bronchud (3) puis des essais randomisés contre placebo tant aux Etats-Unis (4) qu'en Europe (5) ont confirmé que, pour une chimiothérapie conventionnelle sans cis-platine (ifosfamide ou cyclophosphamide, adriamycine, VP 16), l'administration sous-cutanée de G-CSF de J4 à J14 maximum réduisait de façon significative le nombre et la durée des épisodes fébriles survenant en période d'hypoplasie médullaire (77 % vs 40 % dans l'étude américaine et 58 % vs 37 % dans l'européenne). Le seul effet secondaire immédiat consiste en la survenue de douleurs osseuses modérées à moyennes chez 20 % des patients. La toxicité à long terme de ce type de produit n'est pas encore connue, vu le caractère récent de leur arrivée sur le marché. Aucun cas d'induction leucémique ou tumorale n'a été rapporté in vivo. Le risque d'épuisement médullaire, notamment lors de traitements en rechute chez des patients ayant reçu initialement des facteurs de croissance reste hypothétique. Le GM-CSF n'est pas plus efficace que le G-CSF et la stimulation conjointe des lignées granulocytaires et monocytaires provoque plus d'effets secondaires, fièvre et douleurs quasi-constantes et accidents d'hypotension fréquents en particulier (6,7), rendant son utilisation discutable dans cette indication.

Les bons résultats du G-CSF justifient la poursuite de travaux : le groupe français "Petites Cellules" teste actuellement en phase II l'association cisplatine-cyclophosphamide-doxorubicine-etoposide (PCDE) + G-CSF ; d'autres essayent de réduire les durées d'intercure à 3 voire 2 semaines (8), réduction rendue possible par la plus rapide remontée des neutrophiles ; d'autres étudient les possibilités d'intensification de chimiothérapie avec intensification de doses ou de nombre de drogues, éventuellement associée à une transplantation de moelle osseuse.

Les anticoagulants

Leur mode d'action n'est pas uniforme. Ils optimisent eux aussi l'efficacité de la chimiothérapie de par un meilleur accès des drogues cytotoxiques aux cellules tumorales par levée des barrières

thrombotiques. Ils ont de plus, tout au moins pour certains un effet antimétastatique et vis à vis de certaines tumeurs un rôle d'antifacteur de croissance, bien démontré pour les hépariniques de par leur action antithrombine (10).

Zacharski a été le premier à démontrer par un essai randomisé l'efficacité de la warfarine, une antivitamine K utilisée à doses efficaces, permettant de doubler la médiane de survie des patients du groupe traité par ce produit en plus de la chimiothérapie par rapport à ceux ne recevant que la chimiothérapie seule (11). Cet essai a été confirmé dans un deuxième temps par un travail portant sur plus de 300 CBPC (12). Le groupe français "Petites Cellules" avait d'abord testé l'aspirine, à doses antiagrégantes plaquettaires du fait des interactions connues entre plaquettes et cancérogénèse (13), mais aucun gain de survie n'a été observé dans ce premier essai (14). Le second essai du groupe a comparé une chimiothérapie sans anticoagulant au même traitement associé à cinq semaines initiales de Calciparine® à doses efficaces ; 276 patients ont été inclus et randomisés : les 137 patients recevant le traitement anticoagulant ont obtenu un meilleur taux de réponses complètes (37 % vs 23 %, $p = 0.004$) et une meilleure médiane de survie (316 vs 253 jours, $p = 0.01$) avec maintien de ce bénéfice à long terme (15). Un essai est actuellement en cours pour tester l'hypothèse d'un effet encore plus bénéfique d'une administration non limitée à la phase initiale mais prolongée cinq mois en remplaçant la Calciparine® par une administration quotidienne unique d'héparine à bas poids moléculaire pour éviter le risque métabolique calcique de l'administration prolongée d'une héparine standard. Pour terminer dans ce domaine original de la coagulation signalons les résultats préliminaires encourageants de l'utilisation conjointe de l'urokinase et de la chimiothérapie proposée par des auteurs espagnols (16).

Les interleukines

C'est à partir des premières publications de Rosenberg démontrant l'efficacité de l'interleukine 2 utilisée isolément pour des cancers du rein (17) qu'est réapparue l'idée d'utiliser une immunothérapie non spécifique devant les problèmes posés par la faible originalité de l'antigénicité tumorale par rapport aux caractéristiques d'une cellule normale (ce qui rend improbable l'efficacité d'une immunothérapie spécifique utilisée isolément). Si l'interleukine 2 est maintenant

prescrite dans d'autres indications que le cancer du rein, elle n'a pas démontré son intérêt dans le CBPC.

L'interleukine 3 fait l'objet d'essais en association avec la chimiothérapie (18) mais son rôle se rapproche de celui des CSF puisqu'elle a un triple effet positif sur la récupération des lignées médullaires, rouge, blanche et plaquettaire ; elle a aussi une action proliférante sur de nombreuses cellules matures ce qui limite son usage clinique.

L'interleukine 4 a des propriétés inhibitrices sur la prolifération de sous-populations lymphocytaires B et elle est capable de s'opposer à l'action leucémogène observée *in vitro* sous l'effet d'autres cytokines (19) ; ce produit est donc également candidat à une administration adjuvante à la chimiothérapie en relais-maintenance plus qu'initialement sur de trop volumineuses masses tumorales, nous semble-t-il, vu son mode d'action.

Les interférons

Plusieurs essais ont été conduits sur des maladies patentes avant ou après chimiothérapie ou radiothérapie avec des interférons alpha ou gamma. Tous sont restés négatifs sauf pour un des 48 patients rapportés dans une revue générale sur ce sujet (20). Il y était alors souligné l'intérêt potentiel de l'interféron alpha en traitement adjuvant du fait de propriétés cellulaires immunostimulantes mais aussi d'éventuelles actions de différenciation ou de cytotoxicité. Depuis, ces hypothèses se sont vues appuyées par les résultats positifs à long terme d'un essai conduit sur 410 patients dont les 237 répondeurs complets ou partiels après 4 cures de chimiothérapie et radiothérapie ont été randomisés entre l'administration de faibles doses d'interféron-gamma, une chimiothérapie de maintenance ou l'abstention thérapeutique. Si aucune différence n'est apparue dans les médianes de survie entre ces trois groupes, les différences sont statistiquement significatives pour les taux de survie à 1, 2 et 5 ans en faveur de l'utilisation de l'interféron (21). Cette étude est d'une grande importance de par sa méthodologie qui met bien en exergue que ces modificateurs du comportement biologique cellulaire n'ont d'intérêt que sur de faibles populations tumorales (apparents répondeurs complets ou très bons répondeurs partiels) et que leur action ne doit pas être appréciée à trop court terme, limitée qu'elle est aux seuls "longs survivants", n'apparaissant donc pas sur le seul critère "médiane de survie".

La somatostatine et ses analogues

Il est fréquent de retrouver des récepteurs à la somatostatine au niveau de CBPC alors qu'ils sont absents dans les cancers non à petites cellules (22). Une synthèse de somatostatine par les cellules cancéreuses elles-mêmes est rapportée dans 25 à 40 % des CBPC (23). Des études expérimentales ont bien démontré que la somatostatine, avait un effet inhibiteur sur la croissance de lignées cellulaires de CBPC tant *in vitro* qu'*in vivo* après transplantation chez des souris "nude" athymiques (24). L'effet antitumoral est considérablement amplifié lorsque cet analogue est appliqué par voie locale (25). Ces résultats ont bien sûr débouché tout récemment sur la mise en place d'essais cliniques. Il était logique de débiter par des tumeurs carcinoïdes métastatiques : les signes fonctionnels (diarrhée, flush syndrome) ont été améliorés de façon quasi-constante chez les 25 patients traités et une réponse partielle objective était observée sur 5 des 13 tumeurs mesurales (26). Un essai récent a porté sur 20 CBPC et aucune réponse n'y a été relevée mais il s'agissait de formes évoluées ; une diminution des taux circulants d'IGF-1 (insulin-like growth factor-1) était notée par rapport aux taux sériques préthérapeutiques (27). Nous avons personnellement pu utiliser la somatuline en perfusion sous-cutanée à la pompe sur 5 CBPC et si ce produit est resté sans effet apparent chez 4 patients à formes disséminées, le cinquième dont la masse tumorale était minime mais qui ne pouvait plus recevoir de chimiothérapie du fait d'une insuffisance ostéo-médullaire majeure a bénéficié d'une réponse complète qui se maintient sans aucun traitement plus de cinq ans après le diagnostic initial, plus de quatre ans après l'institution du traitement par somatuline qui avait été poursuivi pendant 18 mois (obs. non publiée). Ces traitements ont très peu d'effets secondaires, limités à de rares stéatorrhées, nausées ou douleurs aux points d'injection ; de possibles lithiases vésiculaires ont été décrites à long terme. Pour ce produit encore, des essais randomisés de traitements adjuvants après chimiothérapie efficace devraient être rapidement instaurés.

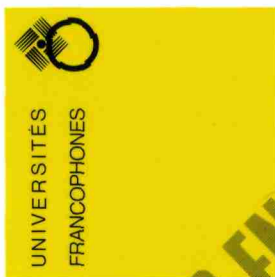
La créativité est de mise dans une affection dont le pronostic reste aussi effroyable. Il faut savoir sortir des sentiers battus de la seule chimiothérapie, tout en gardant une méthodologie rigoureuse pour tester ces idées nouvelles.

Références.

1. TALCOTT JA, FINBERG R, MAYER RJ, GOLDMAN L. The medical course of cancer patients with fever and neutropenia : clinical identification of a low-risk subgroup at presentation. *Arch Intern Med*,1988;148:2561-8.
2. FELD R, ABELOFF MD, BALL DL, et al. Toxicity and supportive care in small cell lung cancer : a consensus report. *Lung Cancer* 1989;5:146-51.
3. BRONCHUD MH, SCARFFE JH, THATCHER N, et al. Phase I/II study of recombinant human granulocyte colony-stimulating factor in patients receiving intensive chemotherapy for small cell lung cancer. *Br J Cancer* 1987;56:809-13.
4. CRAWFORD J, OZER H, STOLLER R, et al. Reduction by granulocyte colony stimulating factor of fever and neutropenia induced by chemotherapy in patients with small-cell lung cancer. *N Engl J. Med* 1991;325:164-70.
5. GREEN JA, TRILLET VN, MANEGOLD C. For the European G-CSF Lung Cancer Study Group : R-metHu G-CSF with CDE-chemotherapy in small cell lung cancer : interim results for a randomized placebo controlled trial. *Proc ASCO* 1991;10:832.
6. SHEPHERD F, RUSTHOVEN J, GOSS P, EISENHAEUER E. Phase I/II trial of high-dose cisplatin, etoposide and GM-CSF for small cell lung cancer. *Proc. ASCO* 1991;10:251.
7. ANDERSON H, GURNEY H, RADFORD J, et al. A phase I/II study of recombinant human granulocyte-macrophage colony stimulating factor in patients receiving intensive chemotherapy for small cell lung cancer. *Br. J. Cancer* 1990;62:528-32.
8. FISCHER JR, KLAUSMANN M, WOLF M, et al. Accelerated hematopoietic reconstitution induced by GM-CSF allows short-term high dose chemotherapy in small cell lung cancer. *Eur J Cancer* 1990;26:194-8.
9. SHERIDAN WP, MORSTYN G, WOLF M, DODDS A, LUSK J. Granulocyte-colony stimulating factor and neutrophil recovery after high-dose chemotherapy and autologous bone marrow transplantation. *Lancet* 1989;2:891-4.
10. ROSENBAUM J, TOBELEM G, MOLHO P, BARZU R, CAEN JP. Modulation of endothelial cells growth induced by heparin. *Cell Bio Int Rep* 1986;10:437-45.
11. ZACHARSKI LR, HENDERSON WG, RICKLES FR, et al. Effect of warfarin anticoagulation on survival in carcinoma of the lung, colon, head and neck and prostate. Final report of VA cooperative study # 75. *Cancer* 1984;53:2046-52.
12. CHAHINIAN AP, WARE JH, ZIMMER B, et al. Update on anticoagulation with warfarin and on alternating chemotherapy in extensive small cell cancer of the lung. *Proc ASCO* 1985;4:191.
13. MEHTA P. Potential role of platelets in the pathogenesis of tumor metastasis. *Blood* 1984;63 :55-63.

14. LEBEAU B, CHASTANG CL, MUIR JF, VINCENT J, MASSIN F, FABRE C and the "Petites cellules" Group. No effect of an antiaggregant treatment with aspirin in small cell lung treated with CCAVP 16 chemotherapy : results from a randomized clinical trial of 303 patients. *Cancer* 1993;71:1741-5.
15. LEBEAU B, CHASTANG CL, BRECHOT JM. for the "Petites Cellules" Group : Subcutaneous heparin treatment increases complete response rate and overall survival in small cell lung cancer. *Lung Cancer* 1991;7-(S):129 .
16. CALVO F, FERNANDEZ-HIDALGO O, GONZALES F, et al. Urokinase-chemotherapy phase II trial in small carcinoma of lung. *Proc. ASCO* 1990;9:237.
17. ROSENBERG S, LOTZE M, MUUL L, et al. A progress report on the treatment of 157 patients with advanced cancer using lymphokine activated killer cells and Interleukine-2 or high dose interleukine-2 alone. *New Engl J Med* 1987;316:889-97.
18. POSTMUS PE, GIETEMA JA, DAMSMA O, et al. Phase I trial of RH-interleukine 3 (IL-3. SC. in patients with relapse of small cell lung cancer treated with chemotherapy. *Proc ASCO* 1991;10:851.
19. KARRAU S, DEFRANCE T, MERLE-BERAL H, et al. Interleukine-4 counteracts the interleukin-2 induced proliferation of monoclonal B cells. *J Exp Med* 1988;168:85-94.
20. JETT JR. Is there a role for interferon in the treatment of small cell lung cancer ? *Lung Cancer* 1989;5:281-6.
21. MATTSO K, NIIRANEN A, HOLSTI LR, et al. Natural alpha interferon as maintenance therapy for small cell lung cancer. *Lung Cancer* 1991;7(S):127.
22. SAGMAN U, MULLEN JB, KOVACS K, KERBEL R, GINSBERG R, REUBI JC. Identification of somatostatin receptors in human small cell lung carcinoma. *Cancer* 1990;66;2129-34.
23. RUSSEL PJ, O'MARA SM, RAGHAVAN D. Ectopic hormone production by small cell undifferentiated carcinomas. *Mal. Cell Endocrinol* 1990;71:1-9.
24. TAYLOR JE, BOGDEN AE, MOREAU JP, COY DH. In vitro and in vivo inhibition of human small cell lung carcinoma (NCI-H 69. growth by a somatostatin analogue. *Biochem. Biophys Res Commun* 1988;153:81-6.
25. BOGDEN AE, TAYLOR JE, MOREAU JP, COY DH, LEAPAGE DJ. Response of human lung tumor xenografts to treatment with a somatostatin analogue (somatuline). *Cancer Res* 1990;50 :4360-5.
26. KVOLS LK, MOERTEL CG, O'CONNELL MJ, et al. Treatment of the malignant carcinoid syndrome. Evaluation of a long-acting somatostatin analogue. *N Engl J Med* 1986;315:663-6.
27. MACAULAY VM, SMITH IE, EVERARD MJ, et al. Experimental and clinical studies with somatostatin analogue octreotide in small cell lung cancer. *Br J Cancer*, in press.

Achévé d'imprimer en mai 1993
sur les presses de l'imprimerie Laballery
58500 Clamecy



SCIENTES EN MARCHÉ

Universités francophones est la collection de l'Université des Réseaux d'Expressions Françaises (UREF). Cette dernière, qui fonctionne au sein de l'AUELF comme une Université sans murs, a été choisie par le Sommet des Chefs d'Etat et de Gouvernement des pays ayant en commun l'usage du français comme l'opérateur privilégié du Sommet en matière d'enseignement supérieur et de recherche. Cette collection de manuels universitaires et d'ouvrages de référence s'adresse à tous les étudiants francophones. Elle est appelée à constituer une bibliothèque universitaire en langue française dont les ouvrages sont proposés à des prix modérés.

Prix public : 180 FF
Prix préférentiel UREF (Afrique, Asie, Amérique du Sud et Haïti) : 50 FF

59.4374.1