

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 =	————— vrais positifs + faux
	vrais négatifs
Spécificité =	————— vrais négatifs + 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-sécificque (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.

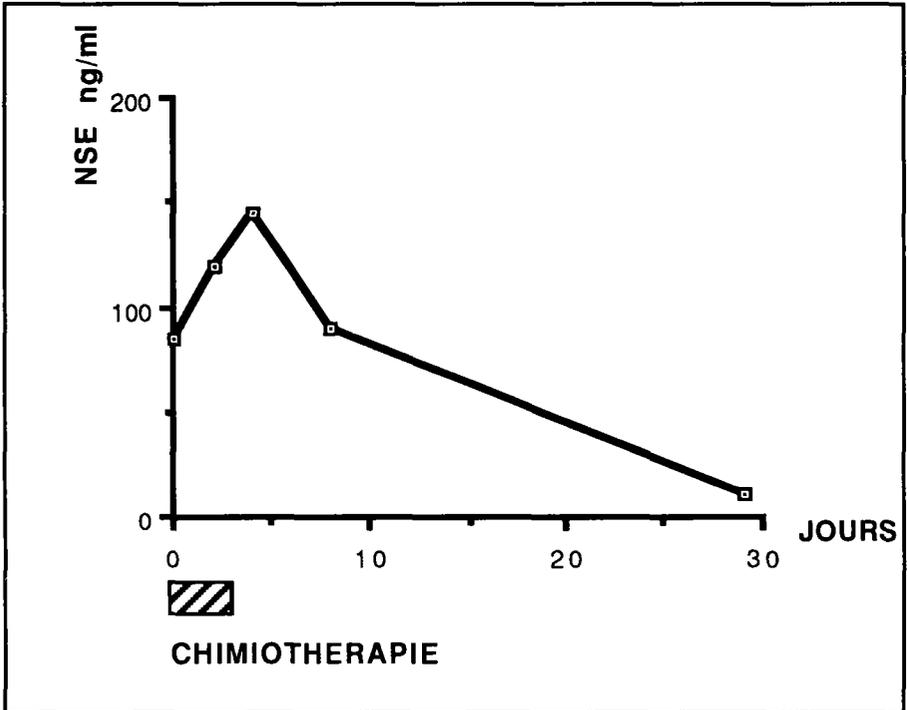
Toutefois, cette différence n'est significative que pour les cancers disséminés par rapport aux cancers localisés ; lorsqu'on s'intéresse aux sous groupes de la classification TNM, elle n'apparaît pas (10) ce qui est sans importance puisque celle-ci ne s'applique pas aux CBPC.

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.

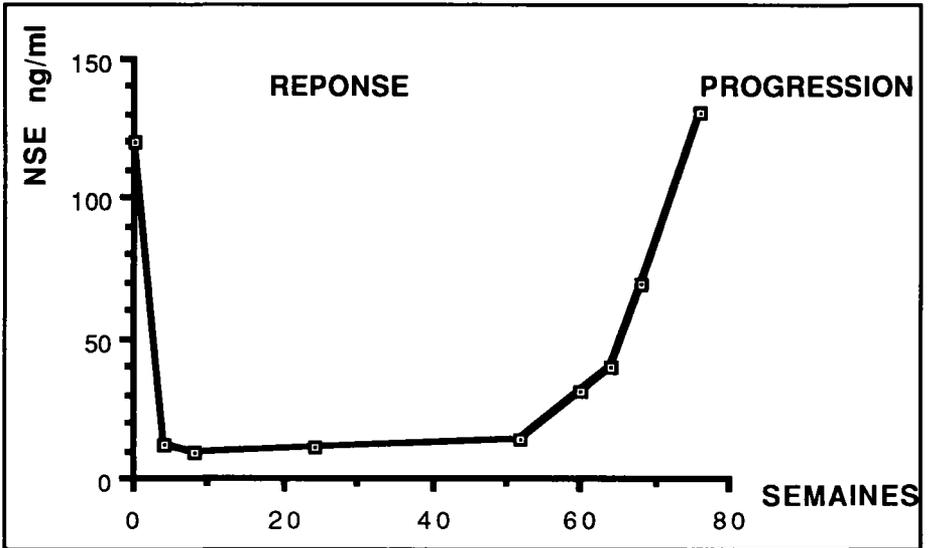
Dans une série, (29) il y a en revanche, lors de dosages itératifs, une corrélation entre les taux de calcitonine et l'évolution mais cette corrélation n'est pas retrouvée dans une autre étude (5).

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 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. JAQUES 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, KANTELIP 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, BENICHO 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 Res Dis* 1987;135:A71 .