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 confirmer 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 randomisés
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 Armstrong 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	—	
	81	alt 55Gy	CAEM	—	86	—	35
	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 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 neuropsychologiques 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 épидurite métastatique responsable d'une compression médullaire ou d'un syndrome de la queue de cheval (147). Au diagnostic, environ 2 % des patients présentent une épидurite 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 épидurales (147, 184, 192, 204-210). Les localisations épидurales 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 épidurites 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 épidurites 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 %)
Mitoguzone	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 P	Etoposide Cisplatine	100 mg/m ² /j 80 mg/m ² /j ou 25 mg/m ² /j	J1, J2, J3 J1 J1, J2, J3	3 semaines
CCC AAA VV- E-E	Cyclophosphamide Adriamycine Vincristine Etoposide	1000 mg/m ² /j 40 mg/m ² /j 1,2 mg/m ² /j 80 mg/m ² /j	J1 J1 J1 J1, J2, J3	3 semaines
MM A- CC CC	Méthotrexate Adriamycine Cyclophosphamide Lomustine (CCNU)	40 mg/m ² /j 60 mg/m ² /j 1000 mg/m ² /j 60 mg/m ² /j	J1 J1 J1 J1	4 semaines
CCC AAA PP- E-E	Cyclophosphamide Adriamycine Cisplatine Etoposide	600 mg/m ² /j 40 mg/m ² /j 25mg/m ² /j 80 mg/m ² /j	J1 J1 J1, J2, J3 J1, J2, J3	3 semaines

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	231	Loc	64	15,1	28
	CAVE			70	12,4	19
Sculier (235)	EVd	221	Loc + Dis	55*	10	11
	PEVd			74*	11	9
Hansen (233)	CM	62	Dis	38	6*	—
	CML			58	8*	—
Hansen (234)	CM	105	Dis	75	6*	—
	CMLV			78	8*	—
Evans (236)	CAV	289	Dis	63*	8*	—
	CAV/EP			80*	10*	—
Wampler (237)	CAV	147	Dis	39	6*	1,2*
	CAV/MEP			40	9*	5*
Ettinger (238)	CAV	577	Dis	61	10,5	4*
	CAV/HEM			64	11,5	13*
Havemann (239)	CAV	306	Loc + Dis	59	9,8	6*
	EVdI/PAV/CML			70	11,3	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
			p = NS
CAV + RT Feld (1984)	18 mois	—	19
	61 mois	—	24
			p = NS
EP=RT Woods (1984)	0 CAV	—	22
	6 CAV	—	24
			p = NS

*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 CAVE (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 hexaméthylmélamine] / 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 a : EAM+RT+CVLPz/EAV	28 28	56 50	54% 42%	20%* 44%*	10 16	7* 10*
Feld (236) s : CAV+EP+RT a : CAV/EP+RT	146 154	144 145	45% 52%	27%* 39%*	15,5 15	8* 9,6*
Havemann (239) s : CAV+RT a : EVdI/PAV/CML+RT	53 51	99 99	33% 52%	15% 28%	11,1 13,4	8,9* 9,9*
Osterling (287) s : CLVE a : CLVE/EAV a : CLVE/EAV/PVdH	— — —	71 66 66	— — —	21% 22% 21%	— — —	7,5 7,5 8
Roth (251) s1 : EP s2 : CAV a : CAV/EP	— — —	146 148 143	— — —	7% 10% 7%	— — —	8,3 8,6 8,1
Ettinger (238) s : CAV a : EMH/CAV	— —	294 283	— —	16% 23%	— —	10,6 11,5
Wampler (237) s : CAV a : CAV/EPM	— —	84 83	— —	20% 23%	— —	6,9* 9,2*
Wolf (246) s : IE+CAV a : IE/CAV	63 72	99 87	35% 40%	20% 15%	12,3 12,5	11,9 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 : hexaméthylmélatamine ; 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/m ² /cycle			Pts	RC	RP	RO	Méd surv
	CCNU	MTX	CPM					
Cohen (292)	100	15	1000	23	7	15	96%	10 m pr<0,05
	50	10	500	9	-	4	45%	5 m ps<0,05
Figueroa (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'Donnell (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 : hexaméthylmélatmine ; 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 : hexaméthylmélatamine ; 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 évaluables 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 traitements 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	PCT	Loc	L	37	0	47	19% à 3 ans
Humblet (313)	19	PCT	—	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 Indifferenciéed 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 Radiotherapy. *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. KWIAKOWSKI 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 Stage 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, TAETTLE 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 AINSER 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-HENSSEN 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. NEIJSTROM 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 Indifferenciated 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 Randomly 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. BLEEHEN 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, VINDELLOV 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, CREAVERN 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. FIGUEREDO AT, KRYNIUK 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 Trepine 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).