

UNIVERSITE DE NANTES

MENTION TRES HONORABLE
avec les félicitations du jury,
avec avis favorable pour l'échange
avec les Universités et les
Facultés étrangères
et proposition au prix de thèses.

FACULTE DE MEDECINE

Année 2003

N° SP 48/03

THESE

pour le

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

Qualification en Oncologie Médicale

par

Hélène SENELLART
née le 20.09.1975

Présentée et soutenue publiquement le 24.10.2003

**CARCINOMES BRONCHIQUES NEUROENDOCRINES A GRANDES CELLULES :
RECHERCHE D'UNE ENTITE ANATOMO-CLINIQUE A PARTIR D'UNE ETUDE
RETROSPECTIVE DE 39 CAS**

Président : Pr J.Y. DOUILLARD

Directeur de thèse : Dr. J. BENNOUNA

BU Santé
Nantes

ABREVIATIONS

CNE-GC : Carcinome Neuroendocrine à Grandes Cellules

CT : Carcinoïde Typique

CA : Carcinoïde Atypique

CPC : Carcinome Neuroendocrine à Petites Cellules

CBNPC : Carcinome Bronchique Non à Petites Cellules

MO : Microscopie Optique

ME : Microscopie Electronique

IHC : Immuno-histochimie

ICP : Irradiation Cérébrale Prophylactique

TABLE DES MATIERES

BU Santé
Nantes

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION.....	14
PREMIERE PARTIE : DONNEES DE LA LITTERATURE ...	18
1 - Classification anatomopathologique des tumeurs broncho-pulmonaires et place du carcinome neuroendocrine à grandes cellules.....	19
1.1 - Un peu d'histoire.....	20
1.1.1 - Classification OMS-99 : élaboration	20
1.1.2 - Classification OMS-99 : objectifs	20
1.1.3 - Classification OMS-99 : avancées	21
1.1.4 - Classification OMS-99 : description, les grands axes	21
1.2 - Marqueurs neuroendocrines en immuno-histochimie	23
1.3 - Emergence du concept de carcinome neuroendocrine à grandes cellules et définition.....	24
1.3.1 - Emergence du concept de carcinome neuroendocrine à grandes cellules	24
1.3.2 - Critères de définition du carcinome neuroendocrine à grandes cellules	28
1.4 - Carcinome neuroendocrine à grandes cellules et classifications anatomopathologiques : une double appartenance	30
1.4.1 - Appartenance aux tumeurs neuroendocrines pulmonaires	32
1.4.1.1- Tumeurs neuroendocrines pulmonaires : généralités	32
1.4.1.2 - Critères de définition des tumeurs neuroendocrines pulmonaires (CT, CA, CNE-GC, CPC).....	32
1.4.1.3 - Tumeurs neuroendocrines pulmonaires : classifications histo-pronostiques	33
1.4.1.4 - Confrontation entre la classification histo-pronostique de Travis et la classification OMS-99 des tumeurs bronchiques	37
1.4.2 - Appartenance aux carcinomes à grandes cellules	38
1.4.2.1 - Généralités.....	38
1.4.2.2 - Le carcinome basaloïde	39
1.4.2.3 - Carcinomes à grandes cellules avec différenciation neuroendocrine	39
1.5 - Entité clinico-pathologique ou simple phénotype morphologique.....	40
1.6 - Rôle de la variabilité inter-observateur dans le diagnostic du CNE-GC	43

1.7 - Diagnostics différentiels du CNE-GC	46
1.7.1 - Diagnostics différentiels du CNE-GC au sein des tumeurs neuroendocrines pulmonaires	46
1.7.2 - Diagnostics différentiels du CNE-GC au sein des autres tumeurs broncho-pulmonaires.....	47
2- Données épidémiologiques, cliniques et thérapeutiques publiées sur les Carcinomes neuroendocrines à grandes cellules	49
3- Epidémiologie et facteurs pronostiques des cancers bronchiques	52
3.1 - Epidémiologie	54
3.1.1 - Age.....	54
3.1.2 - Sexe.....	54
3.1.3 - Facteurs de risque	55
3.2 - Facteurs pronostiques	57
3.2.1- TNM et opérabilité, extension de la maladie	58
3.2.2- Performance status et amaigrissement.....	61
3.2.3- Age au diagnostic.....	63
3.2.4- Sexe.....	63
3.2.5- Nombre de sites métastatiques au diagnostic.....	64
3.2.6 – Présence de symptômes au diagnostic.....	64
3.2.7 - Variables biologiques en routine	65
3.2.8 - Marqueurs tumoraux	65
DEUXIEME PARTIE : ETUDE RETROSPECTIVE DE 39 CAS.....	66
1- Patients et méthodes	67
1.1 - Sélection des patients	68
1.2 - Sélection des données.....	69
1.2.1 – Relecture du matériel anatomopathologique.....	69
1.2.2 – Recueil des caractéristiques cliniques.....	71
1.2.2.1 – Données épidémiologiques	71
1.2.2.2 – Données pronostiques	71
1.2.2.3 – Données de traitement	72
1.2.2.4 – Données d'évolutivité	72
1.3 – Evaluation de la réponse tumorale	
1.3.1 – Les critères de réponse pour les lésions mesurables.....	74
1.3.2 – Les critères de réponse pour les lésions non mesurables.....	75
1.4 – Tests statistiques utilisés.....	76

2- Résultats.....	77
2.1 – Résultats anatomopathologiques	78
2.1.1 – Modalités d’obtention du diagnostic histologique	78
2.1.2 – Relecture du matériel anatomopathologique	78
2.1.3 – Recherche de facteurs histo-pronostiques	78
2.2 – Description de la population	82
2.2.1 – Caractéristiques des patients au diagnostic	82
2.2.1.1 – Origine des dossiers	82
2.2.1.2 – Age	82
2.2.1.3 – Sexe	82
2.2.1.4 – Tabac	83
2.2.2 – Caractéristiques de la tumeur	83
2.2.2.1 – Localisation tumorale initiale	83
2.2.2.2 – Stade au diagnostic	83
2.2.2.3 – Nombre de site métastatique au diagnostic et répartition par site métastatique	84
2.3 – Description des traitements reçus	88
2.3.1 – chirurgie	88
2.3.2 – Chimiothérapie	88
2.3.2.1 – Chimiothérapie initiale en situation non métastatique	89
2.3.2.2 – Chimiothérapie de première ligne	89
2.3.2.3 – Chimiothérapie de seconde ligne	89
2.3.3 – Radiothérapie	90
2.4 - Evolution	91
2.4.1 – Taux de survie globale	91
2.4.2 – Taux de survie corrélé au stade	91
2.4.3 – Récidives	91
2.4.4 – Causes de décès	92
2.5 - Facteurs pronostiques influençant la survie globale	95
2.6 - Réponse à la chimiothérapie en première ligne métastatique	98
 DISCUSSION	 99
 CONCLUSION	 105
 ANNEXES	 108
 BIBLIOGRAPHIE	 112

INTRODUCTION

En 1999, l'OMS publie une réactualisation de la classification des tumeurs broncho-pulmonaires [1].

Cette nouvelle classification de 1999 conserve les principes de la classification de 1981 en renforçant les critères de définition des entités déjà reconnues et en proposant des définitions pour de nouvelles entités non précédemment décrites.

Parmi ces nouvelles entités, le **carcinome neuroendocrine à grandes cellules** (CNE-GC) fait son apparition dans le groupe des carcinomes à grandes cellules.

Le comité d'experts sélectionnés pour ce travail correspondait au panel de pathologistes de l'IASLC (International Association for the Study of Lung Cancer). Les membres signataires étaient : Travis WD., Colby TV., Corrin B., Shimosato Y., Brambilla E.

Le carcinome neuroendocrine à grandes cellules correspond à une nouvelle entité anatomo-clinique qui possède un cadre histologique défini depuis les travaux de Travis et coll. [2].

Les critères de définition du carcinome neuroendocrine à grandes cellules sont [2] : (a) une architecture neuroendocrine visible en microscopie optique (palissades, rosettes, trabéculations), (b) des caractères cytologiques d'un carcinome non à petites cellules : prolifération de cellules de grande taille (diamètre supérieur à trois petits lymphocytes adjacents), rapport nucléo-cytoplasmique faible (cytoplasme abondant), forme polygonale, cytoplasme éosinophile finement granuleux, chromatine dense, nucléoles fréquents, (c) un index mitotique supérieur à 10 / 10 champs au G 400, (d) la présence d'une nécrose abondante, centrolobulaire, (e) l'expression d'au moins un marqueur neuroendocrine spécifique par la majorité des cellules tumorales (Synaptophysine, Chromogranine A, NSE, NCAM).

Le carcinome neuroendocrine à grandes cellules est un carcinome peu différencié et de haut grade. Il a la particularité d'appartenir à la fois (cf. tableau de la double appartenance n° 4 p 30) :

- au groupe des carcinomes à grandes cellules (avec le carcinome basaloïde, le carcinome de type lympho-épithélial, le carcinome à cellules claires et le carcinome à grandes cellules de phénotype rhabdoïde)

- au groupe des tumeurs neuroendocrines pulmonaires. Travis WD. et coll. [2] ont établi une classification des tumeurs neuroendocrines pulmonaires en trois groupes (bas grade, grade intermédiaire et haut grade) et quatre entités (Carcinoïde typique, Carcinoïde atypique, Carcinome neuroendocrine à grandes cellules, Carcinome neuroendocrine à petites cellules). Le carcinome neuroendocrine à grandes cellules participe au spectre d'agressivité clinique des tumeurs neuroendocrines pulmonaires. Il existe une corrélation statistique significative entre le grade de ces tumeurs et le pronostic de survie (taux de survie à 5 ans [3] pour les carcinoïdes typiques : 87%, pour les carcinoïdes atypiques : 56%, pour les carcinomes neuroendocrines à grandes cellules : 27%, pour les carcinomes neuroendocrines à petites cellules : 9%)

Si le cadre de définition histologique du carcinome neuroendocrine à grandes cellules est désormais publié et établi, « son comportement évolutif est encore en cours d'évaluation et les recommandations thérapeutiques en quête de consensus.» [4].

Le taux d'incidence de cette entité n'est actuellement pas connu. Les rares publications disponibles permettent d'estimer le taux d'incidence du carcinome neuroendocrine à grandes cellules à 2-3% des tumeurs broncho-pulmonaires (Mazieres J. et coll. [5] : $18/1118 = 1.6\%$, Iyoda A. et coll. [6] : $50/2070 = 2.4\%$, Jiang SX. et coll. [7] : $22/766 = 2.9\%$, Hage R. et coll. [8] : $7/695 = 1.0\%$, Jung KJ. et coll. [9] : $11/680 = 1.6\%$, Takei H. et coll. [10] : $87/2790 = 3.1\%$), et environ 10 % des tumeurs neuroendocrines bronchiques (Travis WD. et coll. [3] : $37/200 = 18.5\%$, Garcia-Yuste M. et coll. [11] : $22/361 = 6.1\%$, Cooper WA. et coll. [12] : $9/77 = 11.7\%$, Carretta A. et coll. [13] : $5/44 = 11.4\%$).

Sur le plan clinique, le carcinome neuroendocrine à grandes cellules est décrit comme une tumeur agressive avec un pronostic de survie proche de celui du CPC [14].

Sur le plan thérapeutique, aucune publication à ce jour ne permet d'orienter le choix de stratégie à adopter.

Cette étude rétrospective portera sur 39 cas de carcinome neuroendocrine à grandes cellules, identifiés entre le 01.01.94 et le 01.01.2003, tous stades confondus.

Le matériel anatomopathologique sera relu avec une application stricte des critères de définition de Travis WD. et coll. [2] de manière à confirmer ou infirmer le diagnostic de carcinome neuroendocrine à grandes cellules et à identifier des facteurs histo-pronostiques.

Les données épidémiologiques, cliniques et thérapeutiques seront recensées, analysées puis confrontées aux rares données de la littérature.

Le carcinome neuroendocrine à grandes cellules est une entité mal connue et actuellement probablement sous-estimée. Cette étude vise à évaluer la faisabilité du diagnostic anatomopathologique et à étoffer les connaissances en terme de comportement clinique et thérapeutique de cette entité.

Les réponses à la chimiothérapie seront particulièrement étudiées notamment en première ligne métastatique. En effet, les articles publiés concernent majoritairement des cas de patients opérés de stade I, II, IIIA ; il existe très peu de données sur le traitement des stades IIIB et IV.

PREMIERE PARTIE : DONNEES DE LA LITTERATURE

**1- CLASSIFICATION ANATOMOPATHOLOGIQUE DES
TUMEURS BRONCHO-PULMONAIRES ET PLACE DU
CARCINOME NEUROENDOCRINE A GRANDES CELLULES**

1.1- UN PEU D'HISTOIRE

En 1999, l'OMS édite la 3^{ème} version de la classification anatomopathologique des tumeurs broncho-pulmonaires [1]. Cette classification est plus étoffée que la précédente datant de 1981 (17 ans les séparent) ; Ce chapitre décrit les conditions d'élaboration de cette nouvelle classification, ses objectifs et ses principaux apports.

1.1.1- : Classification OMS-99 [1] : élaboration

Depuis la classification de 1981, l'avancée des nouvelles technologies de type biologie moléculaire, microscopie électronique et immuno-histochimie (anticorps de nouvelle génération), a fortement influencé le diagnostic en anatomopathologie.

En 1994, l'OMS a constitué un comité d'experts américains, européens et japonais pour développer la réactualisation de la classification anatomopathologique des tumeurs pulmonaires et pleurales. Le comité d'experts sélectionné correspondait au panel de pathologistes de l'IASLC (International Association for the Study of Lung Cancer) qui avait déjà produit des recommandations sur l'évolution du diagnostic dans les tumeurs bronchopulmonaires. Une nouvelle classification a donc vu le jour en 1999 ; elle conserve les principes de la classification de 1981 en renforçant les critères de définition des entités déjà reconnues et en proposant des définitions pour de nouvelles entités non précédemment décrites.

1.1.2- Classification OMS-99 [1] : objectifs

Brambilla E. [15] rappelle que les deux objectifs majeurs visés par la réactualisation des données de la classification de 1981 étaient :

- d'une part, l'élaboration d'un système commun international nécessaire pour la mise en œuvre d'études épidémiologiques, biologiques ou cliniques et pour la mise au point de stratégies thérapeutiques cohérentes,
- d'autre part, le respect de certains critères de qualité : obtention d'une classification qui soit reproductible (minimisation de la variable inter-observateur),

porteuse d'une signification clinique, simple d'application et qui minimise autant que possible le nombre de lésions inclassables.

1.1.3- Classification OMS-99 [1] : avancées

Après publication de la nouvelle classification, les auteurs ayant ou n'ayant pas participé à son élaboration s'accordent pour établir comme principales avancées par rapport à la classification précédente de 1981 les points suivants [16] [4] :

- Meilleure définition des lésions préinvasives
- Reclassification des adénocarcinomes avec redéfinition du carcinome bronchioloalvéolaire
- Description de 2 nouvelles variantes des carcinomes à grandes cellules ; le carcinome neuroendocrine à grandes cellules et le carcinome basaloïde.
- Création d'une nouvelle classe de tumeurs : les carcinomes pléomorphes, sarcomatoïdes et à éléments sarcomateux.

1.1.4- Classification OMS-99 [1] : description, les grands axes de la classification

La nouvelle classification des tumeurs broncho-pulmonaires est complexe du fait du très grand polymorphisme de ces tumeurs. Il est important de retenir que la classification a été établie pour des prélèvements tissulaires biopsiques ou chirurgicaux ; les prélèvements cytologiques sont exclus.

Les lésions décrites sont en majorité identifiables et classables selon des critères histo-morphologiques uniquement. Toutefois l'analyse immuno-histochimique et la microscopie électronique sont parfois nécessaires notamment pour le diagnostic de carcinome neuroendocrine à grandes cellules.

Axes majeurs de la classification : (Classification complète cf. annexe n° 3 p° 111)

1- Tumeurs bénignes

2- Lésions pré-invasives

3- Tumeurs malignes

 Carcinome épidermoïde

 Carcinome à petites cellules

 Adenocarcinome

 Carcinome à grandes cellules

 Carcinome adénoquameux

 Carcinome pléomorphe, sarcomatoïde ou avec éléments sarcomateux

 Tumeurs carcinoïdes

 Carcinomes de type glandes salivaires

 Carcinomes inclassables

1.2 – MARQUEURS NEUROENDOCRINES EN IMMUNO-HISTOCHIMIE :

L'immuno-histochimie est actuellement la technique la plus couramment utilisée pour affirmer le diagnostic de tumeur neuroendocrine. On distingue :

- Les marqueurs neuroendocrines généraux
- Les marqueurs de produits de sécrétion spécifiques

Tableau n° 1 : marqueurs neuroendocrines en immuno-histochimie

Marqueurs neuroendocrines généraux	Marqueurs cytosoliques	<i>NSE</i>	Le plus ancien des marqueurs neuroendocrine ; faible spécificité
		<i>PGP 9.5</i>	
	Marqueurs associés aux petites vésicules	<i>Synaptophysine</i>	Expression indépendante de celle des autres marqueurs neuroendocrines
	Marqueurs associés aux granules de sécrétion	<i>Chromogranine A, B, C</i>	Forte spécificité, mais faible spécificité pour les tumeurs neuroendocrines peu différenciées (faible contenu en granules de la cellule)
		<i>CD-57</i>	Peu sensible, peu spécifique
	Neurofilaments	<i>NCAM</i>	Faible spécificité
Marqueurs de produits de sécrétion spécifiques	Anticorps spécifiques dirigés contre des amines et des peptides sécrétés par les cellules neuroendocrines		

1.3 - EMERGENCE DU CONCEPT DE CARCINOME NEUROENDOCRINE A GRANDES CELLULES ET DEFINITION

1.3.1- Emergence du concept de carcinome neuroendocrine à grandes cellules

Au début des années 80, il apparaît important pour plusieurs auteurs d'élargir le spectre des tumeurs neuroendocrines pulmonaires à une 4^{ème} catégorie mais dont les appellations vont être très variables et donc difficilement utilisables en routine (carcinome indifférencié à grandes cellules, carcinome neuroendocrine à cellules intermédiaires, carcinome neuroendocrine à grandes cellules).

En 1985, Hammond ME. publie dans Cancer [17] un travail de relecture de 25 cas de tumeurs neuroendocrines pulmonaires excluant les carcinomes neuroendocrines à petites cellules. La confrontation entre l'aspect anatomopathologique et l'évolutivité clinique de ces tumeurs lui suggère l'individualisation d'un carcinome neuroendocrine de haut grade dont la morphologie est celle d'un carcinome à grandes cellules et dont le comportement confine à celui du carcinome neuroendocrine à petites cellules. Hammond ME. utilise le terme de carcinome neuroendocrine à grandes cellules.

Il conclut sur la base de cette relecture de lame qu'une plus grande précision dans le diagnostic anatomopathologique des tumeurs neuroendocrines pulmonaires est nécessaire du fait d'une forte corrélation avec l'évolutivité clinique. Cette idée est largement défendue par Travis WD. et coll. dont les travaux vont clarifier la classification des tumeurs neuroendocrines pulmonaires et établir les critères de définition du carcinome neuroendocrine à grandes cellules

En 1991 Travis WD. et coll. publient une relecture de 35 cas de tumeurs neuroendocrines pulmonaires [2]. L'étude de microscopie optique a été réalisée pour chaque dossier, l'étude de microscopie électronique pour 21 dossiers, d'immunohistochimie pour 19 dossiers et de cytométrie en flux pour 24 dossiers.

Au vu de cette relecture de lame et d'une revue de la littérature, Travis WD. et coll. suggèrent que le spectre des tumeurs neuroendocrines pulmonaires s'étend du carcinoïde typique jusqu'au carcinome neuroendocrine à petites cellules, mais que les formes intermédiaires sont abusivement toutes classées dans les carcinoïdes atypiques formant un groupe trop hétérogène pour être utilisable en clinique.

Travis WD. et coll. proposent :

- d'une part le respect strict des critères de définition du carcinoïde atypique publiés par Arrigoni MG. [18] (notamment le respect de l'index mitotique entre 2 et 10/10 champs au G 400)
- d'autre part l'introduction d'une nouvelle entité baptisée « carcinome bronchique neuroendocrine à grandes cellules ». Cette entité répondrait aux caractéristiques suivantes :

Appartenance aux tumeurs neuroendocrines pulmonaires Appartenance aux carcinomes non à petites cellules Comportement d'une tumeur de haut grade

Travis WD. et coll. publient les résultats des différents critères observés en microscopie optique et électronique lors de la relecture (cf. tableau n° 2 p° 26 et tableau n° 3 p° 27).

Ces résultats serviront de support pour la publication des critères de définition du carcinome neuroendocrine à grandes cellules.

Tableau n° 2 : Tumeurs neuroendocrines pulmonaires: caractéristiques en microscopie optique [2]

Type of neuroendocrine tumor	Cytoplasmic granule no.	Granule size and shape	Intercellular attachments	Rough endoplasmic reticulum	Cyto- plasmic lumina	Cyto- plasmic processes	Basal lamina	Intermediate filaments
Typical carcinoid n = 13	Numerous (13/13)	90–450 nm; variable round to oval	13 (100) non- desmosomal	13 (100)	7 (54)	4 (31)	4 (31)	2 (15) Not keratin
Atypical carcinoid n = 4	Moderate numbers (4/4) diffuse distribution; 1 case had few granules mostly situated in cyto- plasmic processes	100–200 nm, occasional 300 nm, less variation	2 (50) 1 desmosomal, 1 nondesmosomal	1 (25)	2 (50)	2 (50)	1 (25)	1 (25) Keratin
Large-cell neuro- endocrine carcinoma n = 4	Case 1, very focal but numerous Case 2, few, patchy distribution Case 3, few in clusters Case 4, few	100–270 nm, variable 100–200 nm, minimal variation 100–200 nm, minimal variation 100–220 nm, minimal variation	Moderate desmosomal Marked desmosomal Moderate nondesmosomal	Moderate Mild Mild	Well developed None None	None Focal None	Focal None None	None None None

NA, not able to assess due to poor preservation; SCLC, not studied by EM.

Tableau n° 3 : Caractéristiques ultrastructurelles des tumeurs neuroendocrines pulmonaires [2]

	Typical carcinoid		Atypical carcinoid		Large-cell NE carcinoma		Small-cell lung carcinoma	
	Total no. (%)	Major feature	Total no. (%)	Major feature	Total no. (%)	Major feature	Total no. (%)	Major feature
Histologic pattern								
Organoid	18 (90)	7 (35)	6 (100)	3 (50)	5 (100)	4 (80)	5 (100)	1 (20)
Solid	14 (70)	7 (35)	4 (67)	2 (33)	4 (80)	0	5 (100)	1 (20)
Trabecular	10 (50)	0	2 (33)	0	1 (20)	0	0	0
Spindle cell	3 (15)	1 (5)	2 (33)	1 (17)	0	0	3 (60)	0
Pseudoglandular	4 (20)	0	2 (33)	1 (20)	1 (20)	0	0	0
Palisading	6 (30)	0	0	0	2 (40)	1 (20)	0	0
Oxyphilic	4 (20)	1 (5)	1 (17)	1 (17)	0	0	1 (20)	0
Papillary	5 (25)	0	0	0	0	0	0	0
Follicular	2 (10)	0	0	0	0	0	0	0
Rosettes	1 (5)	0	0	0	1 (20)	0	0	0
Necrosis	0	0	6 (100)	0	5 (100)	3 (60)	0	0
Nuclear features								
Mitoses/10 HPF	<1							
(average)	Range 0-1		3-4		66		46	
Nuclear chromatin pattern	Range 0-1 Finely granular		Range 0-8 Fine to coarsely granular		Range 22-138 Coarse or finely granular		Range 28-124 Finely granular, uniform	
Nucleoli	Focal in 6 cases		Faint in 2 cases		May be vesicular Prominent (2); faint (2); faint and focal (1)		None	
Pleomorphism	Rare in 3 cases		Mild in 5 cases; marked in 1		Moderate in 5 (100%)		None	
HPF = high-power field.								

1.3.2- Critères de définition du carcinome neuroendocrine à grandes cellules

Les critères de définition du carcinome neuroendocrine à grandes cellules, permettant notamment de le différencier du carcinome neuroendocrine à petites cellules et du carcinoïde atypique, ont été proposés par Travis WD. et coll. comme suit : [2]

Carcinome neuroendocrine à grandes cellules (CNE-GC)

- Architecture neuroendocrine visible en microscopie optique (palissades, rosettes, trabéculations)
- Caractères cytologiques d'un carcinome non à petites cellules :
 - Prolifération de cellules de grande taille (diamètre supérieur à 3 petits lymphocytes adjacents)
 - Rapport nucléo-cytoplasmique faible (cytoplasme abondant)
 - Forme polygonale
 - Cytoplasme éosinophile finement granuleux
 - Chromatine dense
 - Nucléoles fréquents
- Index mitotique supérieur à 10 / 10 champs au G 400
- Présence d'une nécrose abondante, centrolobulaire
- Expression d'au moins un marqueur neuroendocrine spécifique par la majorité des cellules tumorales

Le carcinome neuroendocrine à grandes cellules est un carcinome peu différencié et de haut grade, possédant une architecture de type neuroendocrine et un index mitotique supérieur à 10/ 10 champs au G 400.

Cette forme particulière, d'individualisation récente, reste à l'étude par le panel des pathologistes de l'OMS et pourrait évoluer.

Figures n° 1, n° 2, n° 3 et n° 4 : Illustrations de carcinomes neuroendocrines à grandes cellules

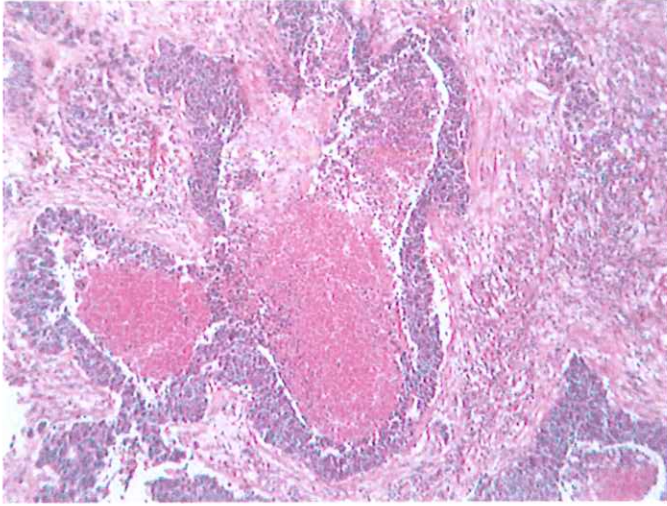


Figure n° 1 : Présence d'une nécrose abondante

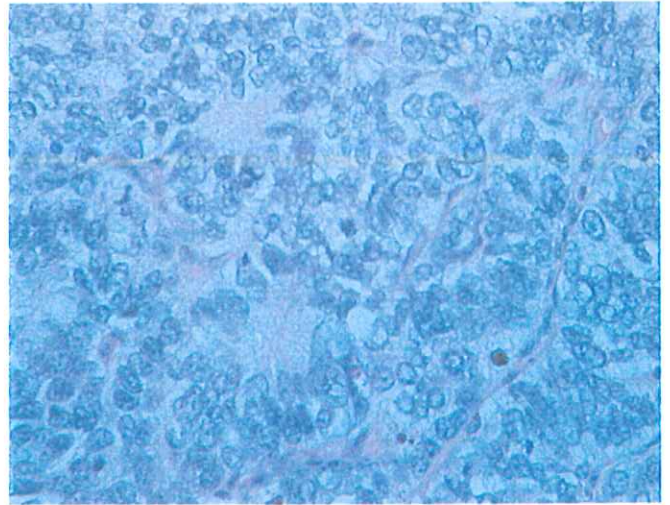


Figure n° 2 : Architecture neuroendocrine, présence de rosettes

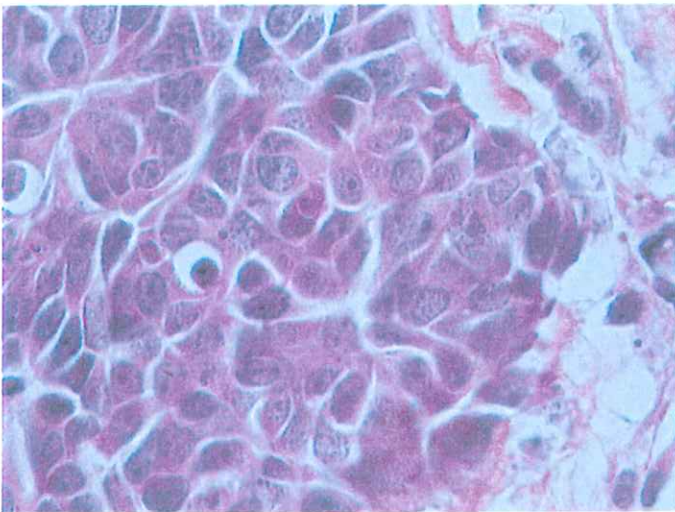


Figure n° 3 : Cellules de grande taille, de forme polygonale, avec nucléole bien visible

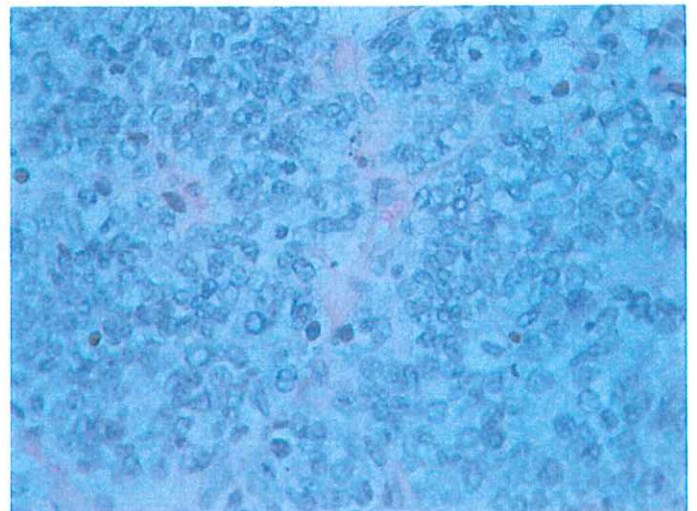


Figure n° 4 : Index mitotique > 10 / 10 champs au G400

1.4 - CARCINOME NEUROENDOCRINE A GRANDES CELLULES ET CLASSIFICATIONS ANATOMOPATHOLOGIQUES : UNE DOUBLE APPARTENANCE

Tel qu'il a été décrit par Travis WD. et coll., le carcinome neuroendocrine à grandes cellules est une entité carcinologique susceptible d'être étudiée et regroupée à la fois :

- au sein des tumeurs neuroendocrines pulmonaires (c'est le cadre dans lequel il a été publié par Travis WD. et coll.)
- au sein des carcinomes à grandes cellules (c'est dans cette catégorie qu'il figure dans la nouvelle classification de l'OMS 1999 [1]).

Tableau n° 4 : illustration de la double appartenance anatomopathologique du Carcinome neuroendocrine à grandes cellules

Tumeurs neuroendocrines pulmonaires	Carcinoïde typique		
	Carcinoïde atypique		
	CPC		
	CNE-GC		
		Carcinome basaloïde	Carcinomes à grandes cellules
	Carcinome de type lymphoépithélial		
	Carcinome à cellules claires		
	Carcinome à grandes cellules de phénotype rhabdoïde		

CNE-GC : carcinome neuroendocrine à grandes cellules

CPC : carcinome neuroendocrine à petites cellules

Du fait de cette double appartenance aux tumeurs neuroendocrines d'une part, aux carcinomes à grandes cellules d'autre part, il est nécessaire pour l'étude des carcinomes neuroendocrines à grandes cellules de reprendre quelques notions concernant chacun de ces 2 groupes :

Les tumeurs neuroendocrines pulmonaires :

- Généralités sur les tumeurs neuroendocrines tous organes confondus
- Définition anatomopathologique des tumeurs carcinoïdes (CT, CA) et du CPC
- Rappels sur les différentes classifications historiques des tumeurs neuroendocrines pulmonaires.

Les carcinomes à grandes cellules :

- Les entités reconnaissables
- L'impact du marquage en immuno-histochimie sans morphologie neuroendocrine.

1.4.1- Appartenance aux tumeurs neuroendocrines pulmonaires

1.4.1.1 - Tumeurs neuroendocrines pulmonaires : généralités

« Les tumeurs neuroendocrines (tous organes confondus) représentent un groupe original de tumeurs dont le diagnostic et la classification reposent sur des critères morphologiques plutôt que sur des propriétés sécrétoires ou sur une origine embryologique commune. » [19].

Les tumeurs neuroendocrines **pulmonaires** représentent :

- 12% de toutes les tumeurs neuroendocrines [20] et possèdent des particularités évolutives telles qu'elles sont le plus souvent étudiées à part des autres : appendice, intestin grêle, colon-rectum, estomac...
- 20% des tumeurs broncho-pulmonaires [21]

1.4.1.2- Critères de définition anatomopathologiques selon OMS-99 [1] des tumeurs neuroendocrines pulmonaires (en dehors du CNE-GC : carcinoïde typique, carcinoïde atypique, carcinome neuroendocrine à petite cellules)

Carcinoïde typique (CT) :

- architecture carcinoïde
- présente moins de 2 mitoses / 10 champs au G 400
- dépourvu de nécrose

Carcinoïde atypique (CA) :

- architecture carcinoïde
- index mitotique compris entre 2 et 10 / 10 champs au G 400
- et / ou présence de nécrose même focale

Carcinome neuroendocrine à petites cellules (CPC) :

- architecture neuroendocrine
- prolifération de cellules de petite taille (inférieure ou égale à 3 petits lymphocytes adjacents en diamètre)
- caractères cytomorphologiques uniques : cytoplasme très restreint, limites cytoplasmiques mal définies
- caractères nucléaires uniques : chromatine fine, granulaire, « poivre et sel », nucléole quasiment absent, fréquente déformation réciproque des noyaux
- index mitotique très élevé entre 20 et 100 mitoses / 10 champs au G 400
- foyers de nécrose fréquents

L'ancienne classification reconnaissait 3 sous types dans le CPC : en grains d'avoine, intermédiaire, composite.

Le carcinome neuroendocrine à petites cellules forme une entité à lui seul dans la nouvelle classification des tumeurs malignes. La nouvelle classification définit une forme classique de CPC et une seule variante : le carcinome à petites cellules composite (10% de la prolifération est constituée d'un carcinome non à petites cellules).

1.4.1.3- Tumeurs neuroendocrines pulmonaires : classifications histopronostiques

De 1930 à la fin des années 90, plusieurs classifications des tumeurs neuroendocrines bronchopulmonaires ont été proposées par différents auteurs, sources d'une certaine confusion. Historiquement, on relève 4 étapes ayant abouti à la classification histo-pronostique actuelle reconnue par l'OMS (cf. tableau n° 6 p 36) :

⇒ Bensch KG. et coll. / 1968 [22]

Publication dans Cancer en 1968 d'une étude justifiant l'identification de deux groupes au sein des tumeurs neuroendocrines pulmonaires :

- les tumeurs carcinoïdes
- le carcinome neuroendocrine à petites cellules

⇒ Arrigoni MG. et coll. / 1972 [18]

Arrigoni MG. et coll. prennent en compte pour la première fois l'existence de critères de malignité au sein des tumeurs carcinoïdes bronchiques. Ils publient les critères de définition d'une nouvelle entité : le carcinoïde atypique bronchique, plus agressif que le carcinoïde typique et distinct du carcinome neuroendocrine à petites cellules.

La classification des tumeurs neuroendocrines bronchiques regroupe désormais 3 entités :

- Carcinoïde typique
- Carcinoïde atypique
- Carcinome neuroendocrine à petites cellules

⇒ Warren WH. et coll. / 1985 [23]

Warren WH. et coll. séparent des tumeurs de bas grade et des tumeurs de haut grade au sein des tumeurs neuroendocrines broncho-pulmonaires. Il établissent une classification comprenant 2 groupes (haut grade / bas grade) et 4 entités :

- Carcinoïde bronchique / bas grade
- Carcinome neuroendocrine bien différencié / bas grade
- Carcinome neuroendocrine à cellules intermédiaires / haut grade
- Carcinome neuroendocrine à petites cellules / haut grade

⇒ Travis WD. et coll. / 1991 [2]

La classification que Travis WD. et coll. proposent en 1991 est probablement la plus précise, la plus aboutie et la plus reproductible ; elle sera adoptée comme référence par le comité d'experts de pathologistes pour la classification OMS de 1999. Cette classification comprend 3 groupes (bas grade, grade intermédiaire et haut grade) et 4 entités :

- Carcinoïde typique
- Carcinoïde atypique
- Carcinome neuroendocrine à grandes cellules
- Carcinome neuroendocrine à petites cellules

La particularité de la sous classification en grades proposée par Travis WD. et coll. est d'être sous tendue par une forte implication pronostique sur la survie.

Cette corrélation au pronostic est figurée tableau n° 5 et figure n° 5 :

Tableau n° 5 : Entités proposées par Travis WD. et coll. et corrélation avec la survie. D'après [3]

Grade	Histologie	Survie à 5 ans	Survie à 10 ans
Bas Grade	TC	87 %	87 %
Grade Intermédiaire	AC	56 %	35 %
Haut Grade	CNE-GC	27 %	9 %
	CPC	9 %	5 %

Figure n° 5 : courbe de survie de 200 tumeurs neuroendocrines (méthode Kaplan-Meier) basée sur la classification des tumeurs neuroendocrines pulmonaires avec définition du carcinoïde atypique par un index mitotique entre 2 et 10 mitoses / 10 champs au G 400. D'après [3]

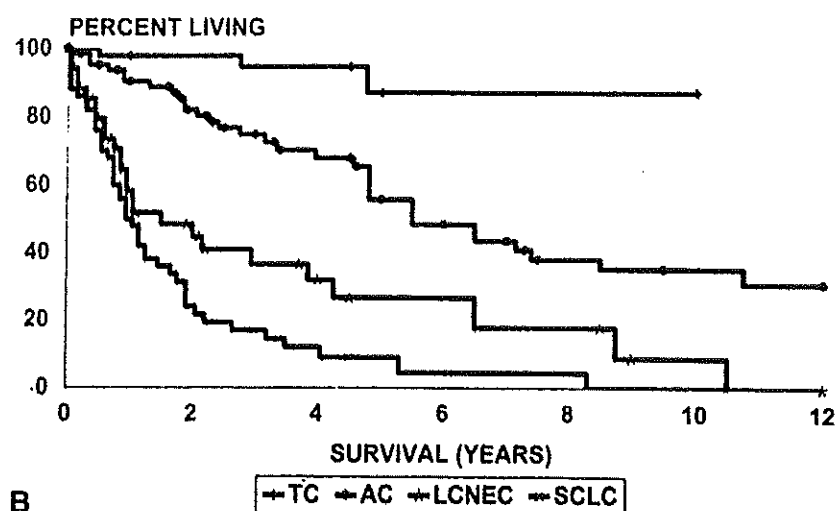


Tableau n° 6 : historique de l'évolution des classifications des tumeurs neuroendocrines broncho-pulmonaires

Bensch KG. et coll. [22] 1968	Arrigoni MG. et coll. [18] 1972	Warren WH. et coll. [23] 1985	Travis WD. et coll. [2] 1991
Tumeurs carcinoïdes bronchiques	Carcinoïde typique	Carcinoïde bronchique	Carcinoïde typique
	Carcinoïde atypique	Carcinome neuroendocrine bien différencié	Carcinoïde atypique
		Carcinome neuroendocrine à cellules intermédiaires	Carcinome neuroendocrine à grandes cellules
CPC	CPC	CPC	CPC

1.4.1.4 - Confrontation entre la classification histo-pronostique des tumeurs neuroendocrines pulmonaires selon Travis WD. et coll. [2] et la classification OMS-99 des tumeurs broncho-pulmonaires [1]

Depuis les travaux de Travis WD. et coll., on pouvait attendre un regroupement des tumeurs neuroendocrines pulmonaires en un cadre unique ; En fait, les critères de définition publiés par Travis WD. et coll. pour les 4 entités carcinoïde typique (CT), carcinoïde atypique (CA), carcinome neuroendocrine à grandes cellules (CNE-GC) et carcinome neuroendocrine à petites cellules (CPC) ont bien été repris par la classification OMS-99, par contre, les 4 entités restent dispersées dans les tumeurs malignes comme c'était déjà le cas dans la classification OMS-81.

Tableau n° 7 : dispersion de tumeurs neuroendocrines pulmonaires dans la classification OMS-99 [1]

Classification OMS-99 des tumeurs broncho-pulmonaires [1]		Classification histo-pronostique des tumeurs neuroendocrines pulmonaires selon Travis WD. et coll. [2]
Carcinomes épidermoïdes		
Carcinomes à petites cellules - Carcinome composite	↔	CPC
Adénocarcinomes		
Carcinomes à grandes cellules - CNE-GC - Carcinome basaloïde - Type lymphoépithélial - Cellules claires - Phénotype rhabdoïde	↔	CNE-GC
Carcinomes adénosquameux		
Carcinomes pléomorphes, sarcomatoïdes ou avec éléments sarcomateux		
Tumeurs carcinoïdes	↔	TC
	↔	AC
Carcinomes de type glandes salivaires		
Carcinomes inclassables		

1.4.2- Appartenance aux carcinomes à grandes cellules

1.4.2.1- Généralités :

Les carcinomes à grandes cellules représentent 9 % de tous les carcinomes pulmonaires [21]. Initialement, ces carcinomes correspondaient à des carcinomes indifférenciés et étaient le plus souvent utilisés comme un diagnostic d'élimination.

Depuis la publication de la classification anatomopathologique des tumeurs broncho-pulmonaires par l'OMS en 99 [1], l'entité « carcinome à grandes cellules » a été élargie à des variantes rares qui sont :

- le carcinome neuroendocrine à grandes cellules
- le carcinome basaloïde,
- le carcinome de type lympho-épithelial (tumeur rare, similitudes avec le carcinome du nasopharynx)
- le carcinome à cellules claires (tumeur rare)
- le carcinome à grandes cellules de phénotype rhabdoïde (tumeur rare)

L'OMS définit les caractéristiques en microscopie optique des carcinomes à grandes cellules comme suit : cellules de grande taille, cytoplasme abondant avec limites nettes, noyaux volumineux, nucléoles proéminents. Les deux variantes principales sont le carcinome neuroendocrine à grandes cellules et le carcinome basaloïde.

L'entité « carcinome neuroendocrine à grandes cellules » a récemment progressé dans ses critères de définition, toutefois elle ne fait toujours pas l'unanimité et les S.O.R concluent sur ce chapitre : « le diagnostic de carcinome à grandes cellules est un diagnostic d'exclusion tributaire de l'échantillonnage tumoral examiné. En effet, la plupart des carcinomes malpighiens et glandulaires peu différenciés peuvent comporter un contingent de carcinome à grandes cellules » [21].

1.4.2.2- Le Carcinome Basaloïde

C'est l'un des diagnostics différentiels du carcinome neuroendocrine à grandes cellules ; il s'agit également d'une tumeur rare. Il est défini comme suit dans la nouvelle classification de l'OMS :

Carcinome basaloïde :

- Cellules de petite taille
- Index mitotique de 15 à 100 / 10 champs au G 400
- Architecture palissadique
- Nécrose centrolobulaire
- Absence de marquage neuroendocrine (peut toutefois présenter 1 ou 2 marqueurs neuroendocrines sur une fraction inférieure à 10% des cellules tumorales)
- Absence de ponts intercellulaires, de kératinisation

1.4.2.3- Carcinomes à grandes cellules avec différenciation neuroendocrine :

Certains carcinomes à grandes cellules expriment une différenciation neuroendocrine c'est à dire une positivité en immuno-histochimie pour les marqueurs neuroendocrines mais sans avoir de morphologie neuroendocrine en microscopie.

Les interrogations sont nombreuses quant à la signification de cette «différenciation » neuroendocrine qui n'est actuellement pas décrite dans la classification OMS-99.

Les études de Carles J. et coll., et Schleusener JT. et coll. portant sur les carcinomes bronchiques avec différenciation neuroendocrine [24] [25] montreraient une meilleure réponse à la chimiothérapie et une survie augmentée pour ces carcinomes. En revanche l'étude de Skov BG. et coll. [26] ne montre pas d'impact sur la survie liée à l'expression des marqueurs neuroendocrines.

1.5- ENTITE CLINICO-PATHOLOGIQUE OU SIMPLE PHENOTYPE MORPHOLOGIQUE ?

Marchevsky AM. et coll. publient en 2001 [14] une relecture de **28 dossiers de tumeurs pulmonaires réséquées de type CPC et CNE-GC.**

Le critère principal de cette étude est l'analyse du « TC size/ L size ratio » (soit le ratio de la taille de la tumeur sur la taille des lymphocytes adjacents) en se basant sur le constat que la plupart des auteurs fixent une limite à 3 pour le diagnostic différentiel entre CPC et CNE-GC ; c'est à dire que pour le CPC le diamètre cellulaire doit être inférieur à 3 lymphocytes adjacents, et pour le CNE-GC le diamètre cellulaire doit être supérieur à 3 lymphocytes adjacents.

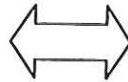
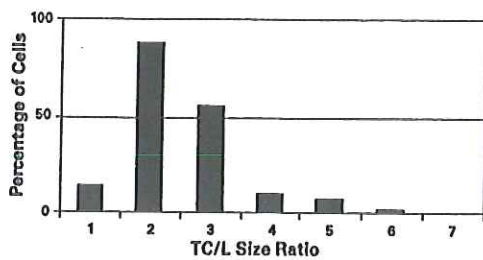
L'objectif de l'étude est de vérifier la validité de ce « cut-off » à 3 utilisé communément dans le diagnostic différentiel entre CPC et CNE-GC.

Tableau n° 8 : d'après [14]

	CPC	CNE-GC	Total lames
TC/L ratio < 3	4	1	
TC/L ratio = 3	7	3	
TC/L ratio > 3	5	8	
	16	12	28

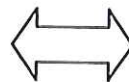
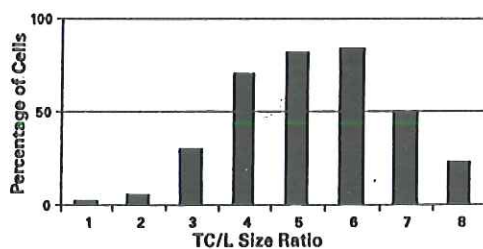
Trois profils d'histogrammes de répartition (pour la taille cellulaire) sont réalisés à partir de ces résultats : cf. figures n° 6, 7 et 8 p 41

Figure n° 6 : profil classique de carcinome à petites cellules (CPC)
D'après [14]



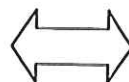
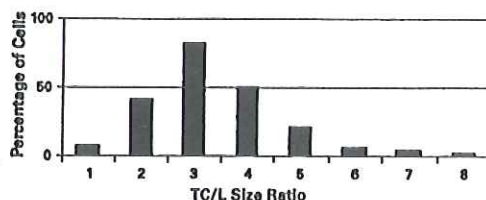
L'histogramme de distribution pour ces lésions montre un pic à 2 pour le ratio Taille cellulaire tumorale/Taille lymphocytaire. Ces lésions seront classées sans difficultés comme des CPC par la plupart des pathologistes

Figure n° 7 : Profil classique de carcinome neuroendocrine à grandes cellules (CNE-GC)
D'après [14]



L'histogramme de distribution pour ces lésions ne retrouve pas de pic pour le ratio Taille cellulaire tumorale/Taille lymphocytaire. Ces lésions seront classées sans difficultés comme des CNE-GC par la plupart des pathologistes

Figure n° 8 : Profil mixte
D'après [14]



L'histogramme de distribution du ratio Taille cellulaire tumorale/Taille lymphocytaire est d'interprétation difficile. Ces lésions seront classées comme CPC ou comme CNE-GC. Le cut off à 3 ne permet pas d'établir le diagnostic

Cette relecture de lames avec analyse du diamètre cellulaire remet en cause la limite à 3. Les critères classiques de diagnostic différentiel entre CNE-GC et CPC par la taille cellulaire ne permettent ici de faire un diagnostic correct que dans 9 cas sur 28. Les propositions de Marchevsky AM. et coll. sont les suivantes :

- Tenir compte de cette grande hétérogénéité du diamètre cellulaire en regroupant les CPC et les CNE-GC en une seule et même entité : les « tumeurs neuroendocrines de haut grade » ou les « tumeurs neuroendocrines de grade III ».

Cette proposition se voit renforcée par les différentes études qui publient des résultats de survie très similaires entre CPC et CNE-GC (cf. p 49 chapitre sur les données cliniques publiées sur le CNE-GC).

ou - Conserver la distinction entre CPC et CNE-GC malgré l'hétérogénéité du diamètre cellulaire dans ces deux groupes mais en améliorant les critères descriptifs de l'un et de l'autre.

1.6 - ROLE DE LA VARIABILITE INTER-OBSERVATEUR DANS LE DIAGNOSTIC DU CNE-GC

Sept ans après la publication des critères de définition du carcinome neuroendocrine à grandes cellules, Travis WD. et coll. s'interrogent sur la reproductibilité du diagnostic des tumeurs neuroendocrines pulmonaires en fonction de l'observateur.

Ils publient [27] une relecture de 40 dossiers de tumeurs neuroendocrines pulmonaires. Les lames correspondantes sont relues par 5 anatomopathologistes, de manière indépendante, et en utilisant comme référence de relecture les critères de définition proposés par Arrigoni MG. et coll. pour le carcinoïde typique (CT) et le carcinoïde atypique (CA) [18], proposés par Travis WD. et coll. pour le carcinome neuroendocrine à grandes cellules (CNE-GC) [2] ; le CPC était diagnostiqué selon les critères de l'IASLC [28]. (cf : tableaux de définitions p 28,32,33)

Les résultats de concordance ont été recueillis en 4 catégories :

Catégorie A - 5 pathologistes sur 5 donnent le même diagnostic

Catégorie B - 4 pathologistes sur 5 donnent le même diagnostic

Catégorie C - 3 pathologistes sur 5 donnent le même diagnostic

Catégorie D - Absence de consensus : moins de 3 réponses communes

L'objectif de cette étude était de mettre en évidence les difficultés survenant dans l'élaboration du diagnostic pour améliorer les critères de définition, donc la reproductibilité et la significativité clinique de la classification.

Les résultats sont résumés dans les 3 tableaux suivants :

Tableau n° 9 : d'après [27]

		Nombre de réponses proposé par entité			
		CT	CA	CNE-GC	CPC
Diagnostic retenu par consensus (catégorie C)	CT	54 (90 %)	6 (10 %)	0	0
	CA	6 (15 %)	32 (80 %)	1 (2.5 %)	1 (2.5 %)
	CNE-GC	0	2 (4%)	39 (78 %)	9 (18 %)
	CPC	0	2 (4%)	2 (4 %)	46 (92 %)

Rq : le nombre total de réponse est de 200 (40 lames x 5 relectures)

Tableau n° 10 : d'après [27]

	5 réponses concordantes	4 réponses concordantes	3 réponses concordantes	Absence de consensus
CT	7 (58 %)	11 (92 %)	12 (100 %)	0
CA	4 (50 %)	6 (75 %)	8 (100 %)	0
CNE-GC	4 (40 %)	5 (50 %)	10 (100 %)	0
CPC	7 (70 %)	9 (90 %)	10 (100 %)	0

Les résultats sont ensuite réunis en 2 grandes catégories : tumeurs carcinoïdes et tumeurs de haut grade, au lieu des 4 catégories précédentes : CT, CA, CNE-GC et CPC :

Tableau n° 11 : d'après [27]

		Nombre de réponses pour les 5 pathologistes	
		Tumeurs carcinoïdes (CT et CA)	Tumeurs de haut grade (CNE-GC et CPC)
Diagnostics retenus par consensus	Tumeurs carcinoïdes (CT et CA)	98 (98 %)	2 (2%)
	Tumeurs de haut grade (CNE-GC et CPC)	4 (4 %)	96 (96%)

Rq : le nombre total de réponses est de 200 (40 lames x 5 relectures)

Conclusions de l'étude :

- Les diagnostics les plus reproductibles sont ceux de CPC et CT (unanimité dans 70% et 58% des cas (cf. tableau n° 9 p 44)
- Les désaccords de diagnostics les plus fréquents se font entre CNE-GC et CPC ++, mais aussi entre CT et CA, entre CNE-GC et CA
- Lorsque l'on répartit les résultats en 2 grands groupes seulement (cf. tableau n° 11 p 44), le diagnostic différentiel entre tumeurs carcinoïdes (CT et CA) et tumeurs de haut grade (CNE-GC et CPC) est d'une extrême reproductibilité (cf. tableau n° 11 p 44).
- Dans le cas particulier du CNE-GC, dans les situations d'erreur, le diagnostic donné est dans 18% des cas celui de CPC et dans 4% des cas celui de carcinoïde atypique (CA).
- Si le CNE-GC obtient le taux de reproductibilité le plus faible, cela peut s'expliquer par le caractère récent de définition de cette entité (1999 pour l'OMS) et par le faible nombre de cas rencontrés (environ 3% des cancers broncho-pulmonaires : cf. introduction p 14)

Il est essentiel de constater que le consensus est établi dans 100% des cas pour le diagnostic de CNE-GC (cf. tableau n° 10 p 44) (c'est à dire que dans 100% des cas, au moins 3 pathologistes sur 5 se sont accordés sur le diagnostic de CNE-GC).

Au total, Travis WD. et coll. concluent que l'index mitotique doit être un des éléments essentiels du diagnostic différentiel entre les tumeurs neuroendocrines pulmonaires. Ils suggèrent l'élaboration de nouveaux critères de définition pour le carcinoïde atypique (CA) et le carcinome neuroendocrine à grandes cellules (CNE-GC), mais appellent aussi une meilleure application des critères existants.

Enfin Travis WD. et coll. posent la question reprise par Marchevsky AM. [14] de regrouper CPC et CNE-GC en une seule et même entité : le carcinome neuroendocrine de haut grade.

1.7 - DIAGNOSTICS DIFFERENTIELS DU CNE-GC

Concernant le travail de l'anatomopathologiste pour le diagnostic des tumeurs broncho-pulmonaires , Capron F. écrit [4]: « Il faut rappeler qu'en pratique, le pathologiste travaille sur des prélèvements très variés et que beaucoup de décisions thérapeutiques sont prises sur des prélèvements de petite taille, qui sont parmi les plus petits disponibles en pathologie générale. La classification précise d'une tumeur à partir d'un prélèvement endoscopique n'est pas toujours possible ou facile et l'utilisation des sous types ou variantes est par conséquent limitée. »

1.7.1- Diagnostics différentiels du carcinome neuroendocrine à grandes cellules au sein des tumeurs neuroendocrines pulmonaires :

- *Carcinome neuroendocrine à petites cellules (CPC)*: c'est le diagnostic différentiel le plus fréquent (cf. tableau n° 9 p 44). Travis WD. et coll. [2] rappellent les principaux critères distinctifs entre CNE-GC et CPC en microscopie optique (cf. tableau n° 12 p 48).

Pourtant, la reconnaissance de la nouvelle entité carcinome neuroendocrine à grandes cellules (CNE-GC) ne doit pas se faire aux dépens des CPC et déstabiliser cette classe qui possède un cadre très précis de définition et dont le respect est essentiel en raison de la signification clinique et thérapeutique.

- *Carcinoïde atypique* : le diagnostic différentiel entre carcinome neuroendocrine à grandes cellules et carcinoïde atypique nécessite le respect strict de l'index mitotique (inférieur à 10 mitoses / 10 champs au G 400 pour le carcinoïde atypique).

- *Carcinome à petites cellules composite* : dans les situations où s'associent un contingent de grandes cellules et un contingent de petites cellules, la tumeur doit être considérée comme un carcinome à petites cellules d'après les recommandations de la classification OMS-99 .

1.7.2- Diagnostics différentiels du carcinome neuroendocrine à grandes cellules au sein des autres tumeurs broncho-pulmonaires :

- *Carcinome basaloïde*

- *Carcinome à grandes cellules à différenciation neuroendocrine* : la différenciation neuroendocrine est définie par la positivité des marqueurs neuroendocrines en immuno-histochimie ou des granules neuroendocrines en microscopie électronique alors que l'architecture neuroendocrine est absente.

- *Métastases pulmonaires d'une tumeur neuroendocrine extrathoracique*

- *Tumeurs neuro-épithéliales périphériques (PNET)*

Tableau n° 12 : critères distinctifs en microscopie optique entre carcinome neuroendocrine à petites cellules (CPC) et carcinome neuroendocrine à grandes cellules. D'après [2]

Histologic feature	Small-cell carcinoma	Large-cell neuroendocrine carcinoma
Cell size	Smaller (<3 lymphocytes)	Larger
Nuclear/cytoplasmic ratio	Higher	Lower
Nuclear chromatin	Finely granular, uniform	Coarsely granular or vesicular, less uniform
Nucleoli	Absent or faint	Often (not always) present. May be prominent or faint
Nuclear molding	Characteristic	Uncharacteristic
Fusiform shape	Common	Uncommon
Polygonal shape with ample pink cytoplasm	Uncharacteristic	Characteristic
Nuclear smear	Frequent	Uncommon
Basophilic staining of vessels and stroma	Occasional	Rare

^a Cells of small-cell lung carcinoma appear larger in open lung biopsy or lobectomy specimens; table derived in part from Vollmer et al. (80).

**2- DONNEES EPIDEMIOLOGIQUES ET CLINIQUES
PUBLIEES SUR LE CARCINOME NEUROENDOCRINE A
GRANDES CELLULES**

La recherche sur une base de donnée informatisée de type Medline Pubmed ne retrouve que très peu d'articles publiés détaillant les données spécifiques sur les carcinomes neuroendocrines à grandes cellules.

Une synthèse de ces articles est présentée tableau n° 13 p 51.

D'autres articles traitent de « carcinomes neuroendocrines à grandes cellules » ne répondant pas strictement aux critères de définition de Travis WD. et coll. [2] (cf. critères de définition du CNE-GC p 28).

Ce sont :

- (1)- les carcinomes à grandes cellules caractérisés en immunohistochimie (marqueurs neuroendocrines positifs) mais pas en microscopie optique (pas de morphologie neuroendocrine typique) [29]
- (2)- les carcinomes à grandes cellules caractérisés en microscopie optique (morphologie neuroendocrine typique) mais pas en immunohistochimie (marqueurs neuroendocrines négatifs) [30]
- (3)- les carcinoïdes atypiques [31]

A ce jour et à notre connaissance, il n'a pas été démontré que les entités (1), (2) et (3) partageaient les mêmes caractéristiques cliniques et pronostiques que le carcinome neuroendocrine à grandes cellules vrai (défini à la fois selon les critères morphologiques et immuno-histochimiques).

Pour cette raison, les résultats de ces différents articles ne sont pas retenus pour notre revue de la littérature

Tableau n°13 : récapitulatif de la littérature sur le carcinome neuroendocrine à grandes cellules (CNE-GC)

1 ^{er} Auteur	Mazieres J. [5] Lung Cancer 2002	Hage R. [8] Eur J Cardiothorac Surg 2003	Iyoda A. [6] Cancer 2001	Jiang S.X. [7] Am J Surg Pathol 1998	Takei H. [10] J Thorac Cardiovasc Surg 2002	Travis W.D. [3] Am J Surg Pathol 1998	Garcia-Yuste [11] Ann Thorac Surg 2000	Etude en cours
Période d'étude	1996-2000	1992-1997	1999-1999	1982-1999	1982-1999	1980-1997	1994-2003	
Effectif	1118 CB opérés	695 CB opérés	2070 CB opérés	766 CB opérés	572 CB opérés	200 T.NE.P opérées		
Hommes	Dont 18 CNE-GC	dont 7 CNE-GC	Dont 50 CNE-GC	dont 22 CNE-GC	dont 87 CNE-GC	dont 37 CNE-GC	Dont 22 CNE-GC	39 CNE-GC
Femmes	100 %	71.4 %	84 %	86.4 %	88.5 %		77.3 %	76.9 %
Age médian	0	28.6 %	16 %	13.6 %	11.5 %		22.7 %	23.1 %
Tabac	63 ans [49-78]	65 [54-77]	64 ans [38-82]	63.2 ans [51-77]	68 ans [37-82]		67 ans [47-70]	56 ans [40-85]
Stades	17/18 I : n = 8 II : n = 8 IIIA : n = 2 IIIB : n = 0 IV : n = 0	100% I : n = 5 II : n = 0 IIIA : n = 0 IIIB : n = 1 IV : n = 1	I : n = 23 II : n = 4 IIIA : n = 15 IIIB : n = 8 IV : n = 0	I : n = 10 II : n = 2 IIIA : n = 9 IIIB : n = 1 IV : n = 0	98 % I : n = 23 II : n = 13 IIIA : n = 17 IIIB : n = 13 IV : n = 3			I : n = 10 II : n = 1 IIIA : n = 5 IIIB : n = 5 IV : n = 16 Stade inconnu n=2
Survie globale	27% à 1 an	[7-39mois]	35.3 % à 5 ans	58.8 % à 1 an 44.8 % à 5 ans	57 % à 5 ans	27 % à 5 ans	21% à 5 ans	48.7 % à 1 an 11.8 % à 5 ans
Chirurgie	Lobectomies n = 14 Pneumonectomies n = 4	Lobectomies n = 4 Bilobectomies n = 2 Segmentectomies n = 1		Lobectomies n=20 Pneumonectomie n=1 Segmentectomie n=1	Lobectomies n=61 Bilobectomies n=6 Pneumonectomies n=12 Segmentectomie n = 8			Lobectomies n = 11 Pneumonectomies n = 9
Chimiothérapie palliative	(n total = 13) Inévaluables n = 3 RO : n = 8 RP : n = 2							(n total = 11) RP n = 3 SD n = 1 PD n = 6

CNE-GC : carcinomes neuroendocrines à grandes cellules

CB : carcinomes bronchiques

T.NE.P : tumeurs neuroendocrines pulmonaires

RO : réponse objective

RP : réponse partielle

SD : maladie stable

PD : maladie en progression

3- EPIDEMIOLOGIE ET FACTEURS PRONOSTIQUES DES CANCERS BRONCHIQUES

Dans le cadre de l'étude rétrospective sur les carcinomes neuroendocrines à grandes cellules présentée en seconde partie de ce travail (cf. p 66), une relecture de la littérature concernant les facteurs épidémiologiques et pronostiques pour les cancers bronchiques est présentée ici.

Cette revue permet de guider le choix des données pertinentes à recueillir pour l'étude.

Les différentes variables examinées sont détaillées avec un exposé bref de la littérature les concernant.

Tableau n° 14 : Incidence estimée des cancers broncho-pulmonaires en France. Taux bruts par tranche d'âge et sexe en France en 1995 (pour 100 000). D'après [32]

Age	0-19 ans	20-39 ans	40-59 ans	60-79 ans	+ 80 ans	Total
Hommes	0,00	4,1	82,3	271,3	193,7	66,2
Femmes	0,08	1,6	11,9	32,3	31,1	10,5
Total	0,04	2,8	47,1	139,0	82,2	37,6

Tableau n° 15 : Taux bruts de mortalité observée (pour 100 000) par tranche d'âge et sexe en France en 1995 pour les cancers broncho-pulmonaires. D'après [32].

Age	0-19 ans	20-39 ans	40-59 ans	60-79 ans	80+ ans	Total
Hommes	0,01	2,4	68,5	299,0	403,3	71,9
Femmes	0,00	0,9	10,4	35,9	58,5	12,1
Total	0,01	1,7	39,4	153,4	166,8	41,2

3.1.3- Facteurs de risque :

De nombreux composants de la fumée de tabac sont mis en cause dans l'association aux cancers broncho-pulmonaires : nicotine, monoxyde de carbone, substances irritantes, substances cancérigènes (plus d'une quarantaine identifiées).

Actuellement, 85 % des cancers broncho-pulmonaires chez l'homme seraient attribuables au tabac, contre 72 à 77 % chez la femme [35].

Une étude européenne multicentrique [36] a montré une relation statistiquement significative entre la durée du tabagisme, la consommation cumulée, la quantité quotidienne de cigarettes et le risque de cancer broncho-pulmonaire.

Le risque relatif pour un fumeur de développer un cancer broncho-pulmonaire par rapport à un non fumeur est de 15 [37].

Sur le plan évolutif, en France, la consommation de tabac a régulièrement augmenté entre 1950 et 1976 puis s'est stabilisée entre 1976 et 1995. Cette stabilisation de la consommation globale doit être rapportée à une diminution du tabagisme masculin associée à une augmentation concomitante du tabagisme féminin [38].

Les facteurs de risque professionnels reconnus par la législation française (amiante, arsenic, bis-chlorométhyl-éther, acide chromique, chromate de zinc, chromates et bichromates, nickel, oxydes de fer, rayonnements ionisants) ne sont pas explorés par cette étude étant donné la difficulté d'obtenir des informations pertinentes sur les expositions en rétrospectif.

3.2- FACTEURS PRONOSTIQUES

Paemans M. définit un facteur pronostique [39] comme *« un facteur mesuré au moment du diagnostic d'une maladie (avant tout traitement) et dont la valeur va influencer l'évolution clinique de l'affection et le devenir du patient. »*

La connaissance des facteurs pronostiques permet :

- une meilleure compréhension de la pathologie
- une sélection de groupes de patients homogènes lors de la réalisation d'essais cliniques
- l'établissement d'une stratégie thérapeutique individuelle la plus adaptée à chaque patient
- une meilleure information du patient sur sa pathologie

La conclusion des « Standards. Options. Recommandations. » concernant la connaissance des facteurs pronostiques dans les cancers broncho-pulmonaires est la suivante : *« La synthèse de la littérature concernant les facteurs pronostiques est difficile dans la mesure où leur méthodologie est nettement plus variable que celle des essais cliniques thérapeutiques »* [21]. *« Peu d'études pronostiques sont validées sur d'autres séries et il n'y a pas de réel consensus concernant un cœur de facteurs pronostiques définitifs »* [21].

Les études sur les facteurs pronostiques des cancers bronchiques séparent généralement les CPC et le CBNPC, les patients opérables et les patients non opérables. Du fait du caractère mixte du Carcinome neuroendocrine à grandes cellules et de l'hétérogénéité de la population sélectionnée dans une étude rétrospective, les facteurs pronostiques pour ces quatre catégories sont retenus pour l'étude.

Si les revues de la littérature des facteurs pronostiques des cancers bronchiques recensent plus de 100 variables étudiées [40], celles qui sont

régulièrement retrouvées comme significatives sont : le stade TNM et la résecabilité pour les CBNPC, l'étendue de la maladie pour les CPC, le Performance status, l'âge, le sexe et l'histologie [41] (ces variables sont détaillées ci-après) ; mais d'autres facteurs cliniques ou biologiques mesurés en routine sont décrits : nombre de sites métastatiques, présence de symptômes au diagnostic, anémie, hyperleucocytose, taux sérique de LDH, d'ACE, de NSE.

Les facteurs de biologie moléculaire actuellement à l'étude (p53, K-Ras...) n'ont pas encore fait la preuve de leur pouvoir prédictif et ne seront pas étudiés ici.

3.2.1- TNM et Résecabilité (pour les CBNPC), Extension de la maladie (pour les CPC):

La résecabilité est très directement corrélée au stade TNM de la tumeur. La classification en stades a été introduite en 1977 par Mountain CF. ; sa dernière actualisation date de 1997 [42]. Elle individualise trois paramètres : la tumeur primitive (T1 à T4), l'envahissement ganglionnaire (N0 à N3) et l'envahissement métastatique à distance (M0 ou M1).

Les stades sont déterminés en combinant ces trois paramètres. La classification TNM comprend sept stades : IA, IB, IIA, IIB, IIIA, IIIB, IV (classification TNM des tumeurs broncho-pulmonaires : annexes n° 1 et 2 p109 et 110).

Les pourcentages de survie à 5 ans selon le stade TNM sont [43] :

- Stade I : 68,5 %
- Stade II : 46,9 %
- Stade IIIA : 26,1 %
- Stade IIIB : 9,0 %
- Stade IV : 11,2 %

Figure n°9 : taux de survie pour 2055 patients dans le groupe M0 après résection d'un carcinome bronchique primitif, d'après la classification T. [43]

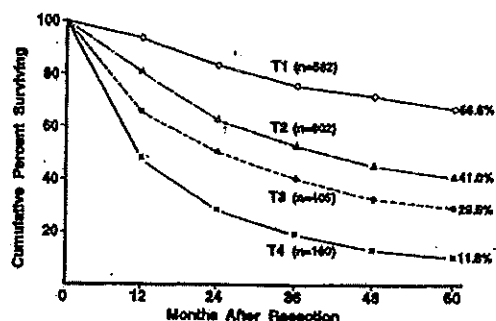


Figure n°10 : taux de survie pour 2055 patients dans le groupe M0 après résection d'un carcinome bronchique primitif, d'après la classification N. [43]

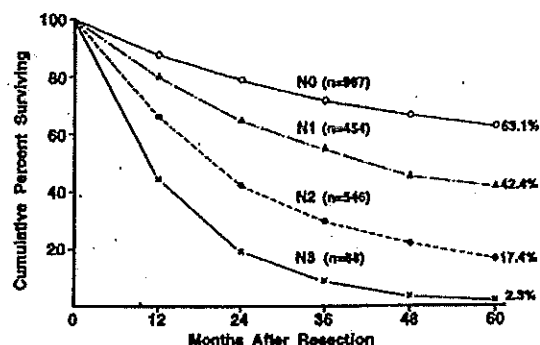


Figure n°11 : taux de survie pour 2382 patients opérés d'un carcinome bronchique primitif, d'après la classification M. [43]

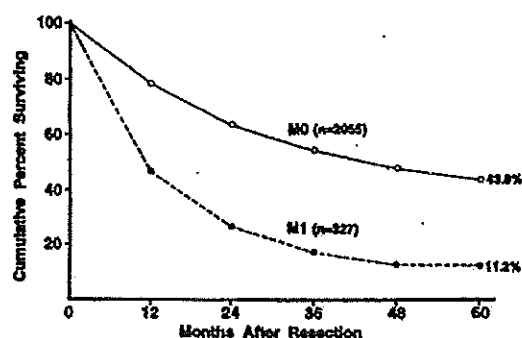
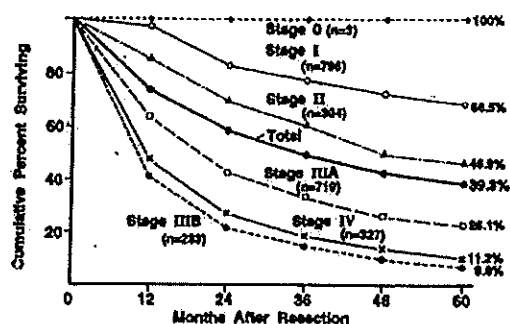


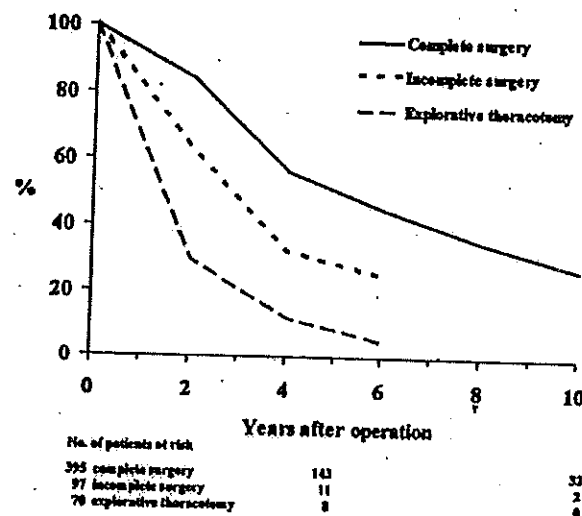
Figure n°12 : taux de survie pour 2382 patients après résection d'un carcinome bronchique primitif, d'après le staging TNM post-opératoire [43]



Le pronostic est significativement différent entre les stades I et II, II et IIIA, IIIA et IIIB mais pas entre IIIB et IV [43].

L'étude publiée en 2003 par Myrdal G. et coll. [44] sur 395 cas de CBNPC opérés met en évidence une corrélation statistique entre le stade et la survie. L'envahissement ganglionnaire sur la pièce d'exérèse (pN) est le facteur prédictif le plus significatif pour la survie.

Figure n° 13 : survie globale pour les patients traités chirurgicalement pour un cancer bronchique primitif. D'après [44]



L'extension de la maladie est dans de nombreuses études l'un des principaux facteurs pronostiques pour les CPC.

L'étude de Moro D. et coll. [41], sur les longs survivants dans les CPC retrouve pour les formes limitées au thorax une survie > 30 mois à 87 % contre 13 % de survie > 30 mois dans les formes étendues ($p < 0,0001$).

3.2.2- Performance Status [1] et amaigrissement :

Ce sont des facteurs significatifs dans la plupart des études. Ce sont surtout des facteurs pronostiques essentiels dans les formes étendues (carcinome localement évolué ou métastatique).

L'amaigrissement est un facteur pronostique contesté ; il est parfois non significatif en analyse multivariée car intimement lié au Performance status.

Pourtant, l'amaigrissement apparaît dans l'étude de Paemans M. et coll. [45] comme un facteur pronostique majeur pour les longs survivants.

Tableau n° 16 : d'après [45]

Amaigrissement	Médiane de survie (semaines)	p
< 5 %	32	0.0001
≥ 5 %	23	

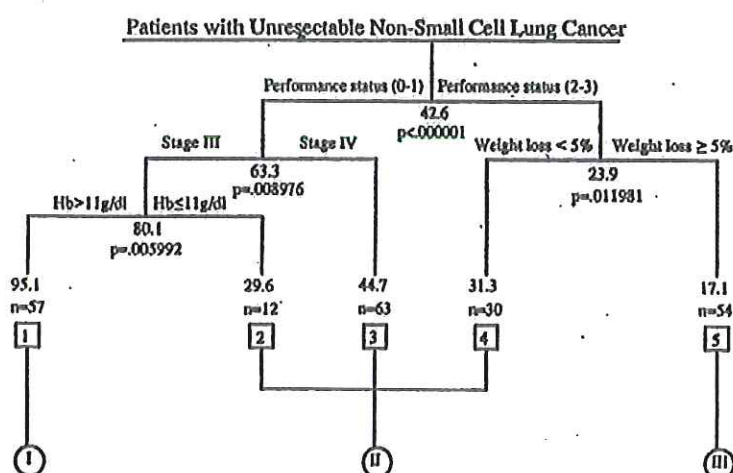
Dans l'étude de Takigawa N. et coll. [46], la perte de poids correspond à un facteur indépendant de mauvais pronostic (cf. figure n° 14 et tableau n° 18 p 62).

De la même manière, le Performance status et la perte de poids influencent significativement la survie dans certaines études sur les CPC [47].

Tableau n° 17 : d'après [47]

Variable		Nombre de patients	Survie médiane (mois)	p
Performance Status	0	87	14	< 0.0001
	1	198	10	
	2	137	6	
	3	13	1	
Amaigrissement	Aucun	157	13	< 0.0001
	< 10 %	165	9	
	> 10 %	109	7	

Figure n° 14 : Survie des patients atteints de CBNPC inopérables selon un arbre progressif de facteurs pronostiques. D'après [46]



Chaque chiffre en dessous de chaque ligne verticale représente le temps de survie médian (semaines). Les lignes horizontales indiquent le critère suivant de séparation. Le nombre de patient est indiqué pour chaque catégorie finale (○: 1 à 5). Les catégories 2,3,4 sont regroupées en raison d'une survie similaire. Trois groupes de pronostic différent sont formés (□ : I, II, III)

Tableau n° 18 : Résultats de survie des groupes I, II et III obtenus après associations de facteurs pronostiques selon les modalités de la figure n° 14. D'après [46]

Groupes pronostiques	Nombre de patients	Survie médiane (sem)	Survie à 1 an (%)	Survie à 2 ans (%)
I : PS 0-1, Stade III et hémoglobine > 11g/dl	57	95.1	68.4	46.2
II : PS 0-1, Stade III et hémoglobine ≤ 11g/dl ou PS 0-1 et Stade IV ou PS 2-3 et amaigrissement < 5%	105	39.3	38.1	12.7
III : PS 2-3 et amaigrissement ≥ 5%	54	17.1	4.3	0

3.2.3- Age au diagnostic :

L'âge est décrit comme un facteur pronostique des CPC comme des CBNPC [41]. Il est cependant difficile de prendre en compte ce facteur car les tranches d'âge sont choisies de manière arbitraire et rarement comparables d'une étude à l'autre ; par ailleurs, un âge avancé est souvent associé à un Performance Status abaissé, une augmentation des co-morbidités et un traitement sub-optimal.

3.2.4- Sexe :

Le sexe féminin serait un critère favorable de survie dans les CBNPC [45] et dans les CPC [47].

Tableau n° 19 : d'après [45]

Sexe	Risque Relatif	Intervalle de confiance 95%	P
Homme			
Femme	0.70	[0.52-0.94]	0.03

Tableau n° 20 : d'après [47]

	Nombre de patients	Médiane de survie (mois)	P
Homme	280	8	
Femme	156	10	0.011

Etant donné la faible représentation des femmes dans les populations traitées pour des cancers broncho-pulmonaires (soit 10 %), il faudrait étudier des cohortes très importantes pour conclure sur le caractère réellement favorable du sexe féminin sur la survie dans le cancer broncho-pulmonaire.

3.2.5- Nombre de sites métastatiques au diagnostic :

Selon les études, les métastases ont un impact pronostique exprimé de différentes manières :

- Nombre de métastases [47]
- Site métastatique spécifique de mauvais pronostic : os et foie pour Takigawa N. et coll. [46], tissu cutané pour Paemans M. et coll. [45]
- Nombre de sites métastatiques pour Hoang T. et coll. [48]

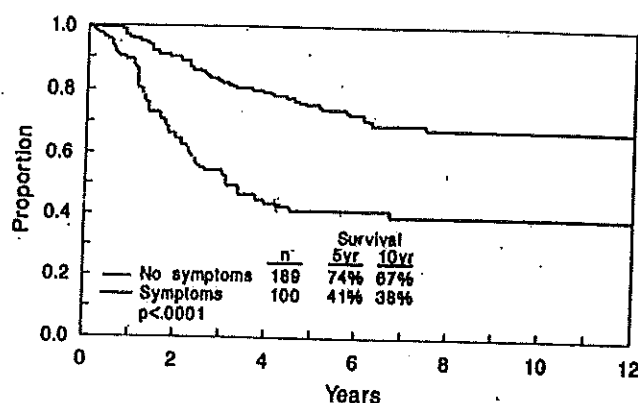
3.2.6- Présence de symptômes au diagnostic :

Pour les CBNPC opérés, Harpole DH. et coll. ont montré [49] que la présence de symptômes au diagnostic (hémoptysie, douleur thoracique, toux) était un facteur pronostique en analyse univariée et en analyse multivariée.

Tableau n° 21 : d'après [49]

	Nombre patients	Survie à 5 ans	Survie à 10 ans	p
Absence de symptômes	189	74%	67%	< 0.0001
Présence de symptômes	100	41%	38%	

Figure n° 15 : courbe de survie (Kaplan Meier) rapportée à la présence de symptômes. D'après [49]



3.2.7- Variables biologiques en routine :

L'anémie, l'hyperleucocytose et un taux élevé de LDH sont des facteurs de pronostic péjoratif.

Tableau n° 22 : pour les CBNPC, d'après [46]

Variable		Survie à 1 an (%)	Médiane de survie (semaines)	p
Hémoglobine	> 11 g/dl	46.2	44.7	0.001667
	≤ 11 g/dl	25.9	25.1	
Leucocytose	< 10 000/ µl	47.1	46.0	0.001760
	≥ 10 000/ µl	20.8	34.4	
Taux sérique LDH	Normal	45.0	43.4	0.046232
	Augmenté	37.8	37.1	

Tableau n° 23 : pour les CPC d'après [47]

Variable		Nombre de patients	Médiane de survie (mois)	p
Hémoglobine	Normal	275	10	< 0.0001
	Anémie	159	8	
Leucocytose	≤ 10 000 / µl	305	10	0.0001
	> 10 000 / µl	129	8	
Taux sérique LDH	≤ 540	257	12	< 0.0001
	> 540	165	7	

3.2.8- Marqueurs tumoraux :

L'ACE est un facteur pronostique pour les CBNPC alors que le NSE est un facteur pronostique pour les CPC.

Tableau n° 24 : d'après [50]

Variable		Survie médiane (mois)	p
ACE sérique	Normal	75.8	0.0125
	Augmenté	40.2	

Tableau n° 25 : d'après [47]

Variable		Nombre de patients	Médiane de survie en mois	p
NSE (µg / l)	≤ 13	100	15	< 0.0001
	> 13	274	8	

**DEUXIEME PARTIE : ETUDE RETROSPECTIVE DE
39 CAS**

1- PATIENTS ET METHODES

1.1 - SELECTION DES PATIENTS

Une étude rétrospective a pu être menée sur six centres :

- CRLCC, R. Gauducheau, Nantes
- CHU, Nantes
- CH, Saint-Nazaire
- CHD, La Roche-sur-Yon
- Centre St Yves, Vannes
- CH, Vannes

Les dossiers ont été sélectionnés grâce aux bases de données informatiques des différents centres contactés, sur une période de recherche du 01 /01 /1994 au 01 /01 /2003 avec un recul minimum de six mois pour chaque dossier.

Selon les centres, les bases informatiques utilisées étaient :

- soit des bases de données cliniques (Dossier Informatisé en Cancérologie, Sigma micro) : les mots clefs utilisés étant « carcinome bronchique » puis sélection manuelle des CNE-GC sur les listes éditées (l'anatomopathologie correspond dans ces fichiers à des zones de texte libre ne pouvant être directement sélectionnées).

- soit des bases de données anatomopathologiques : les mots clefs utilisés étant « carcinome neuroendocrine » avec individualisation secondaire manuelle des CPC et des grandes cellules.

1.2 - SELECTION DES DONNEES

Une relecture du matériel anatomopathologique et une analyse rétrospective des caractéristiques cliniques sont menées pour chaque dossier sélectionné.

Une relecture préalable de la littérature a guidé le choix des données pertinentes à recueillir dans ces dossiers (cf. p. 19 à 48 pour les données anatomopathologiques, cf. p. 52 à 65 pour les données épidémiologiques et cliniques)

1.2.1 - Relecture du matériel anatomopathologique

La relecture des lames est centralisée et effectuée par un pathologiste expérimenté : Dr C. Sagan, dans le respect strict des derniers critères publiés par l'OMS.

Pour ce travail de relecture, une grille est établie au préalable (tableau n° 26 p 70) sur laquelle figurent les caractéristiques observables en microscopie optique, microscopie électronique et par immuno-histochimie, permettant le diagnostic de CNE-GC (cf. travaux de définition du CNE-GC de Travis et al : p 28).

Les modalités d'obtention (fibroscopie bronchique, ponction sous scanner, exérèse chirurgicale du primitif, exérèse d'une métastase) du matériel ayant conduit au diagnostic tumoral sont relevées. (Les statistiques de 2002 [51] montrent pour les cancers broncho-pulmonaires, toutes histologies confondues, que le diagnostic anatomopathologique est obtenu dans près de 90% des cas par biopsie bronchique).

Les éléments participant au staging de la tumeur figurent également sur cette grille de relecture : taille de la tumeur (pT), envahissement ganglionnaire (pN), métastases (pM), marges d'exérèse (R0, R1).

Tableau n° 26 : Récapitulatif des éléments retenus lors de la relecture du matériel anatomopathologique

Modalités d'obtention du diagnostic anatomopathologique	Fibroscopie bronchique contributive	OUI
		NON
	Autre support anatomopathologique	Ponction sous scanner
		Exérèse chirurgicale
Matériel métastatique		
Caractéristiques anatomopathologiques	MO	Architecture neuroendocrine
		Taille des cellules
		Présence de nécrose
		Index mitotique
		Rapport nucléocytoplasmique
		Caractères nucléaires
		Présence de nucléoles
	IHC	Chromogranine A
		Synaptophysine
		NCAM ou CD 56
Eléments participant au staging	Taille de la tumeur	
	Envahissement ganglionnaire	
	Marges d'exérèse	
	pTNM	

1.2.2 - Recueil des caractéristiques cliniques

1.2.2.1- Données épidémiologiques

Les données retenues après relecture de la littérature sont :

Δ L'âge

Δ Le sexe

Δ Le tabagisme

1.2.2.2 - Données pronostiques

Les données pronostiques retenues après relecture de la littérature sont :

Δ Le stade TNM

Δ L'âge

Δ Le sexe

Δ Le performance status

Δ Le nombre de sites métastatiques

Δ La présence de symptômes au diagnostic

Δ Le taux de leucocytes

Δ Le taux d'hémoglobine

Δ Le taux sérique de LDH

Δ L'ACE

Δ Le NSE

1.2.2.3 - Données de traitement

Les traitements spécifiques utilisables dans la prise en charge du cancer broncho-pulmonaire et susceptibles d'avoir été employés pour les patients de l'étude sont :

Δ Chirurgie : les éléments, relevés pour l'étude, pour toute intervention thoracique pratiquée sont la date d'intervention, le type d'intervention (lobectomie, pneumonectomie, droite, gauche), le curage ganglionnaire, la survenue ou non de complications post-opératoires

Δ Radiothérapie : le relevé de données pour l'étude concerne la date de mise en traitement, le temps du traitement : adjuvant à la chirurgie ou palliatif (récidive, douleur, hémoptysie, localisation secondaire symptomatique)

Δ Chimiothérapie : le relevé de données pour l'étude concerne la date de début et de fin de traitement, le temps du traitement : traitement adjuvant à la chirurgie ou traitement palliatif (stade IV, récurrence), les drogues utilisées, le nombre de cures

Δ Association radio-chimiothérapie : le relevé des données pour l'étude concerne la date de début et de fin de traitement, les drogues utilisées, le nombre de cures

Δ Soins de support ou abstention thérapeutique

1.2.2.4 – Données d'évolutivité

Δ Récidive : date et modalités (locorégionale, métastatique, locorégionale et métastatique)

Δ Décès : date et cause

Tableau n° 27 : Récapitulatif des données retenues et collectées pour l'étude rétrospective des dossiers sélectionnés de carcinomes neuroendocrines à grandes cellules

Statut clinique initial	Age
	Sexe
	Performance status (OMS)
	Tabac
	Symptômes initiaux
	Stade TNM
	Localisation tumorale primitive
	Nombre de sites métastatiques
Statut biologique initial	Hémoglobine
	Leucocytes
	LDH
	NSE
	ACE
Traitements reçus	Chirurgie : date d'intervention, descriptif
	Chimiothérapie : produits, nombre de cures, durée du traitement
	Radiothérapie : champs d'irradiation, dose, durée du traitement
	Autres : soins palliatifs, abstention thérapeutique
Evolutivité	Récidive : date, locorégionale, métastatique
	Décès : date, cause

1.3 - EVALUATION DE LA REPONSE TUMORALE

L'évaluation de la réponse tumorale concerne uniquement les patients de l'étude traités en chimiothérapie. Cette évaluation est réalisée selon les critères RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) [52].

Le RECIST distingue les lésions mesurables et les lésions non mesurables :

Lésions mesurables : lésions dont le plus long diamètre est au moins supérieur ou égal à 20 mm en technique conventionnelle, ou supérieure ou égale à 10 mm en scanner spiralé. Ces lésions identifiées comme « lésions cibles » sont mesurées et notées.

Lésions non mesurables : lésions dont le plus grand diamètre est inférieur à 20 mm et lésions réellement non mesurables (métastases osseuses, ascite, envahissement méningé, épanchement pleural ou péricardique, lymphangite pulmonaire). Ne sera reportée que leur présence ou leur absence.

1.3.1 - Les critères de réponse pour les lésions mesurables :

Réponse complète (CR) : disparition de toutes les lésions cibles.

Réponse partielle (PR) : diminution d'au moins 30 % de la somme du diamètre le plus long de chaque lésion cible par rapport à la somme du diamètre le plus long pris comme référence.

Stabilisation (SD) : diminution insuffisante pour conclure à une réponse partielle ou augmentation insuffisante pour démontrer une progression en prenant comme référence la plus petite somme du diamètre le plus long depuis le début du traitement.

Progression (PD) : augmentation d'au moins 20 % de la somme du diamètre le plus long des lésions cibles par rapport à la plus petite somme du diamètre le plus long reportée depuis le début du traitement ou apparition d'une ou plusieurs nouvelles lésions.

1.3.2 - Les critères de réponse pour les lésions non mesurables :

Réponse complète (CR) : disparition de toutes les « non-target lesion ».

Stabilisation (SD) / Réponse incomplète : persistance d'une ou plusieurs « non-target lesion ».

Progression (PD) : apparition d'une ou plusieurs nouvelles lésions.

1.4 - TESTS STATISTIQUES UTILISES

Les taux de survie et la courbe de survie globale ont été calculés selon la méthode de Kaplan-Meier [53].

Le test de Log-rank a été utilisé pour les comparaisons et les recherches pronostiques.

2 - RESULTATS

2.1 - RESULTATS ANATOMOPATHOLOGIQUES

2.1.1 - Modalités d'obtention du diagnostic histologique

Parmi les 39 patients de l'étude, 38 patients ont eu une fibroscopie bronchique réalisée lors du bilan étiologique initial.

Parmi ces 38 fibroscopies bronchiques, 12 ont rapporté un matériel positif tumoral (soit 31.6 % de fibroscopies bronchiques contributives).

Les autres examens ayant permis d'accéder au diagnostic tumoral sont :

- La ponction trans-thoracique sous scanner : n = 6
- L'exérèse chirurgicale exploratrice de la lésion thoracique : n = 12
- La médiastinoscopie : n = 1
- Le prélèvement de matériel métastatique :
 - métastases cérébrales n = 3
 - métastases hépatiques n = 5

2.1.2 - Relecture du matériel anatomopathologique :

Le matériel anatomopathologique a pu être relu pour 26 dossiers sur 39. Le diagnostic de carcinome neuroendocrine à grandes cellules à été confirmé dans 26 cas, avec 8 cas de formes limites (aspect très proche de celui d'un CPC) mais retenues comme CNE-GC en accord avec le pathologiste ayant effectué la relecture.

2.1.3 - Recherche de facteurs histo-pronostiques

Les pièces d'exérèse chirurgicale présentes dans cette série forment un matériel homogène (par opposition au matériel biopsique). Elles sont utilisées pour la recherche de facteurs histo-pronostique de survie (soit 16 dossiers analysés dont 15 pièces d'exérèse thoracique et 1 pièce de métastasectomie cérébrale).

Une relecture approfondie en microscopie optique permet d'identifier 3 sous groupes au sein des CNE-GC :

« Forme polygonale » : ce sous groupe respecte au plus près les critères de définition de Travis WD. et coll. [2]. La nécrose est présente et l'architecture neuroendocrine est respectée. La taille des cellules est moyenne à grande, le rapport nucléo-cytoplasmique est faible à modéré, la chromatine est hétérogène et les nucléoles sont bien visibles (cf. figure n° 16 p 80).

« Forme basophile » : la présence de nécrose et l'architecture neuroendocrine sont respectées. La taille des cellules est moyenne voire petite, le cytoplasme est peu abondant (aspect plus bleu des cellules) et le rapport nucléo-cytoplasmique est élevé (cf. figure n° 17 p 80).

« Forme border-line » : c'est la situation diagnostique la plus difficile car l'aspect en MO se rapproche de celui d'un CPC. La taille des cellules est petite à moyenne (de 3 à 6 petits lymphocytes adjacents), le rapport nucléo-cytoplasmique est élevé, la chromatine est homogène et fine (cf. figure n° 18 p 80).

Les pièces d'exérèse chirurgicale (n = 16) sont réparties dans ces trois groupes : forme polygonale n = 7, forme basophile n = 5, forme border line n = 4.

Une recherche de corrélation statistique est effectuée entre les sous groupes histologiques et la survie globale.

Il n'y a pas de différence significative de survie globale entre les trois sous groupes individualisés (cf. figure n° 19 p 81).

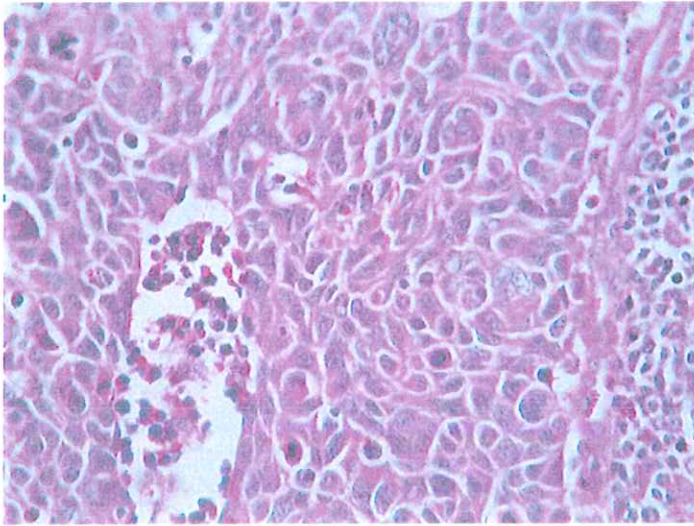


Figure n° 16

« Forme polygonale »

Figure n° 17

« Forme basophile »

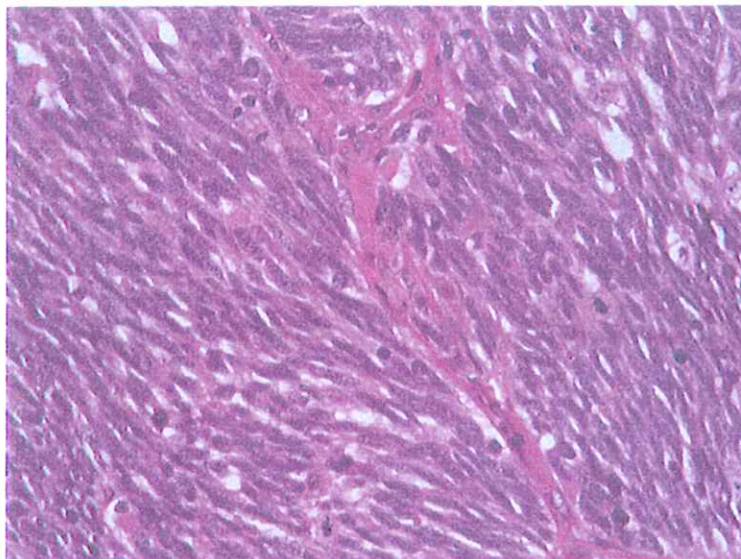
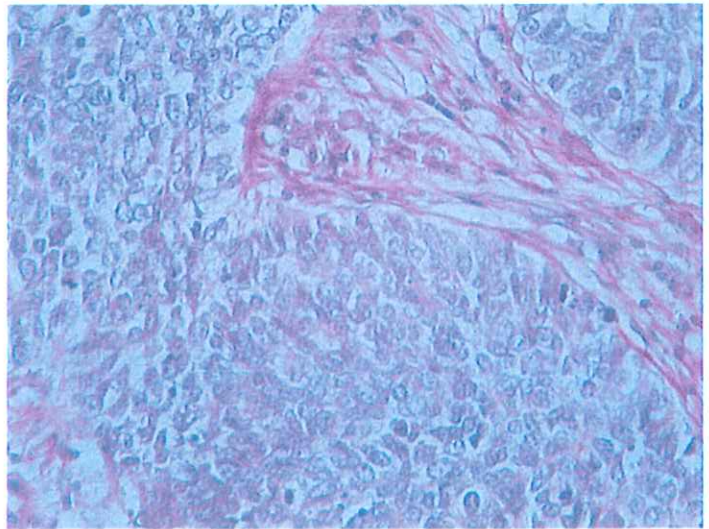
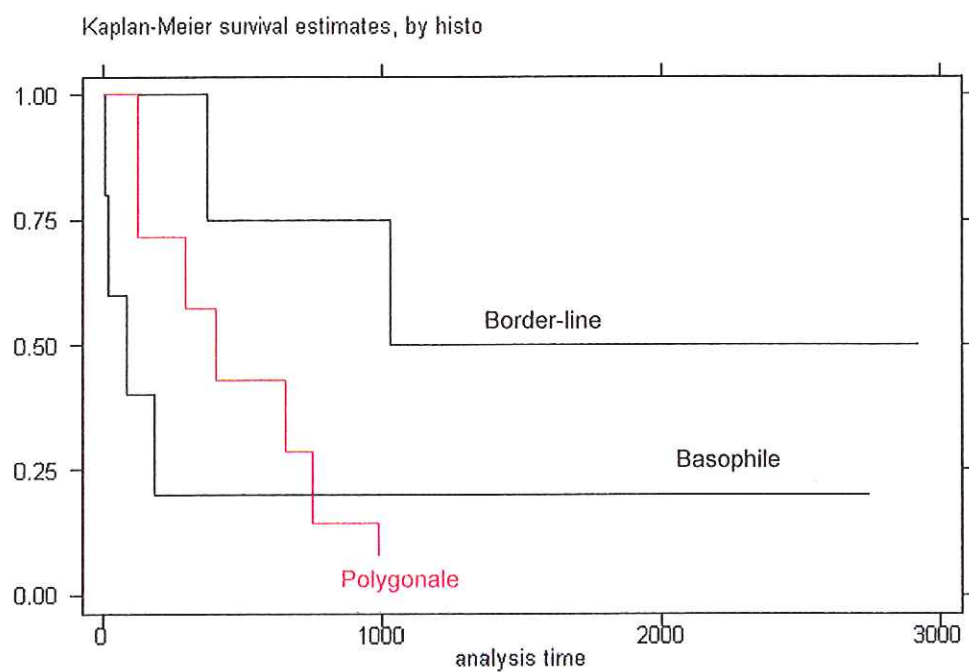


Figure n° 18

« Forme border-line »

Figure n° 19 : courbe de survie globale selon le sous groupe histologique



Il n'y a pas de différence significative sur le plan statistique pour la survie entre ces 3 courbes.

2.2 - DESCRIPTION DE LA POPULATION

2.2.1 - Caractéristiques des patients au diagnostic

2.2.1.1 - *Origine des dossiers, répartition par centre (cf. figure n° 20 p 85) :*

Site géographique	Nombre de dossiers
Nantes	23
Saint-Nazaire	6
La Roche-Sur-Yon	1
Vannes	9

2.2.1.2 - *Age (cf. figure n° 21 p 85) :*

Age médian pour les femmes : 57 ans

Age médian pour les hommes : 55 ans

Age médian sexes confondus : 56 ans [40-85 ans]

Répartition par tranches d'âges :

Années	< 40 ans	40-59 ans	60-79 ans	80 ans et +
Nombre de patients	n = 0	n = 23	n = 15	n = 1

2.2.1.3 - *Sexe :*

Femmes : n = 9 soit 23.1 %

Hommes : n = 30 soit 76.9 %

2.2.1.4 - Tabac (cf. figure n° 22 p 86):

Tabagisme	Jamais	Occasionnel (≤ 20 PA)	> 20 PA	Donnée inconnue
Nombre de patients	n = 3	n = 3	n = 26	n = 7

PA = paquets année

2.2.2 - Caractéristiques de la tumeur

2.2.2.1 - Localisation tumorale initiale :

	LSG	LIG	PG	LSD	LM	LID	PD	Inconnu
n =	6	5	5	8	4	7	3	1
	Total gauche n = 16			Total droit n = 22				

LSG : Lobe Supérieur Gauche, LIG : Lobe Inférieur Gauche, PG : Poumon Gauche,
LSD : Lobe Supérieur Droit, LM : Lobe Moyen, LID : Lobe Inférieur Droit

Il n'y a pas de localisation tumorale bronchique préférentielle, mais il s'agit de lésions majoritairement périphériques.

La relecture des scanners thoraciques pour ces patients ne montre pas d'aspect spécifique évocateur de CNE-GC.

L'aspect de volumineuse lésion médiastinale classiquement décrit au diagnostic des CPC n'est pas retrouvé pour ces patients porteurs d'un CNE-GC.

2.2.2.2 - Stade au diagnostic (cf. figure n° 23 p 86):

	Stade I	Stade II	Stade IIIA	Stade IIIB	Stade IV	Inconnu
Nombre de patients	n = 10	n = 1	n = 5	n = 5	n = 16	n = 2

2.2.2.3 - Nombre de sites métastatiques au diagnostic et répartition par site métastatique pour les patients Stade IV (cf. figure n° 24 p 87) :

Nombre de sites métastatiques	0	1 site	2 sites et +	Donnée inconnue
Nombre de patients	n = 22	n = 9	n = 7	n = 1

Sites métastatiques identifiés au diagnostic	Foie	Cerveau	Os	Surrénales	Poumon
Nombre de patients	n = 7	n = 6	n = 4	n = 3	n = 3

Figure n° 20 : Répartition géographique

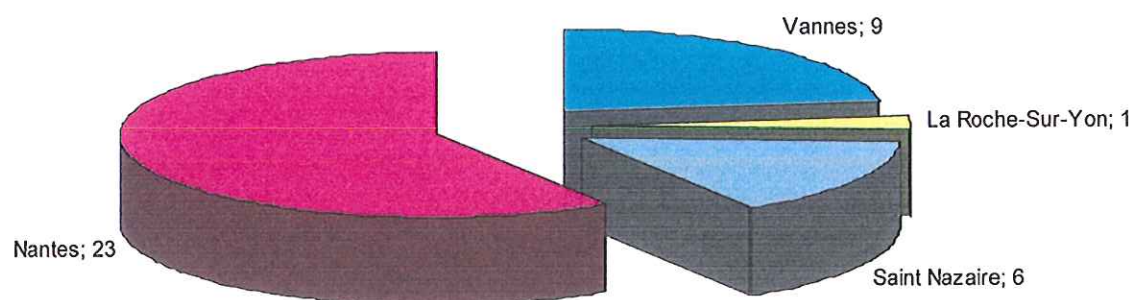


Figure n° 21 : Répartition par âge

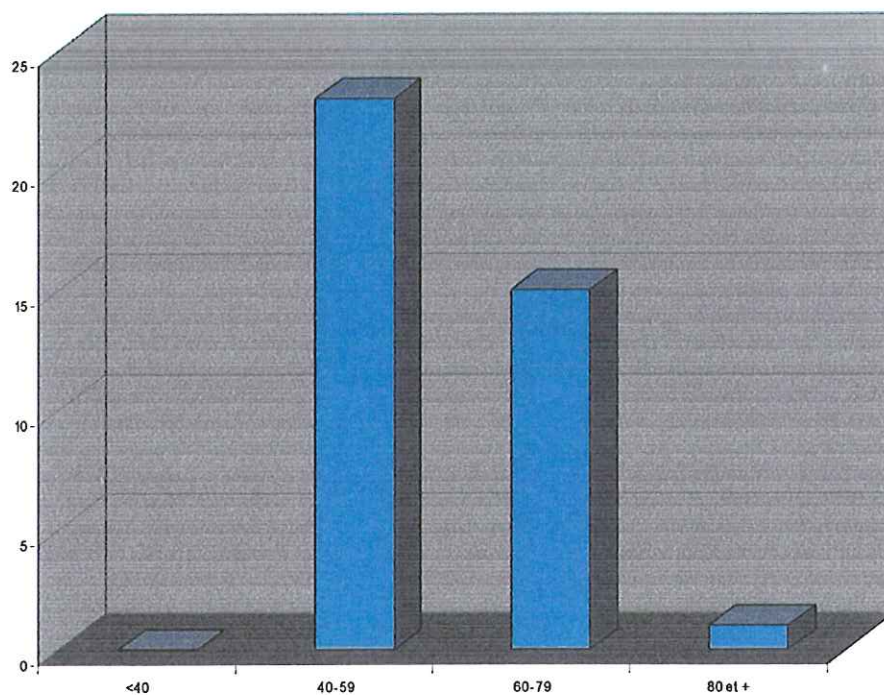


Figure n° 22 : Tabagisme

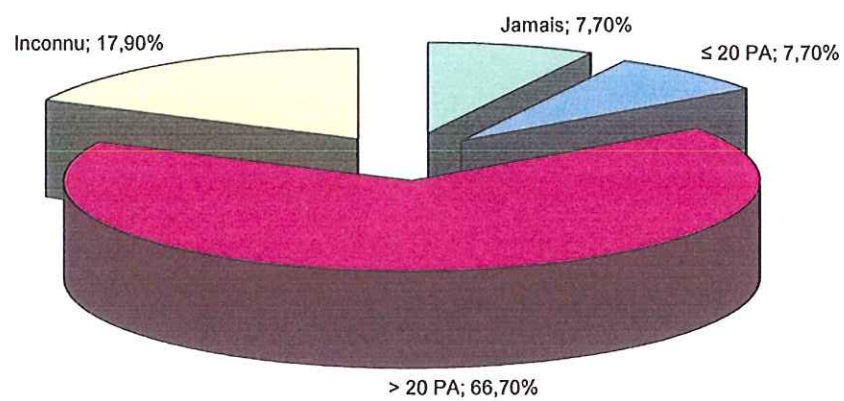


Figure n° 23 : Répartition par stade au diagnostic

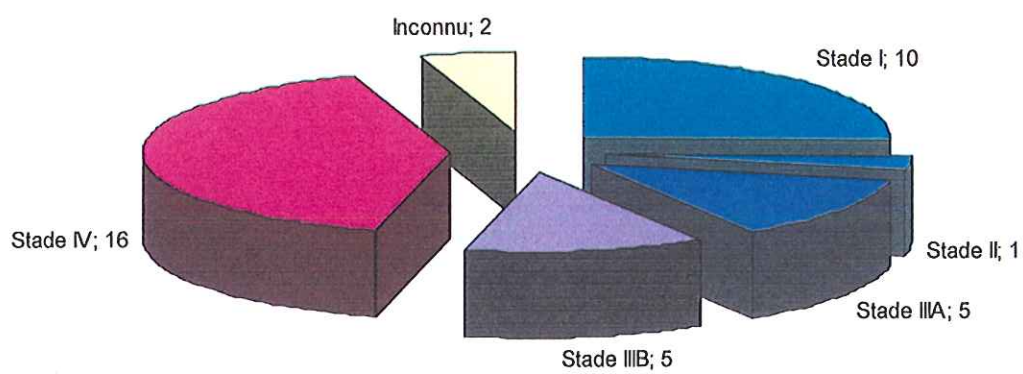
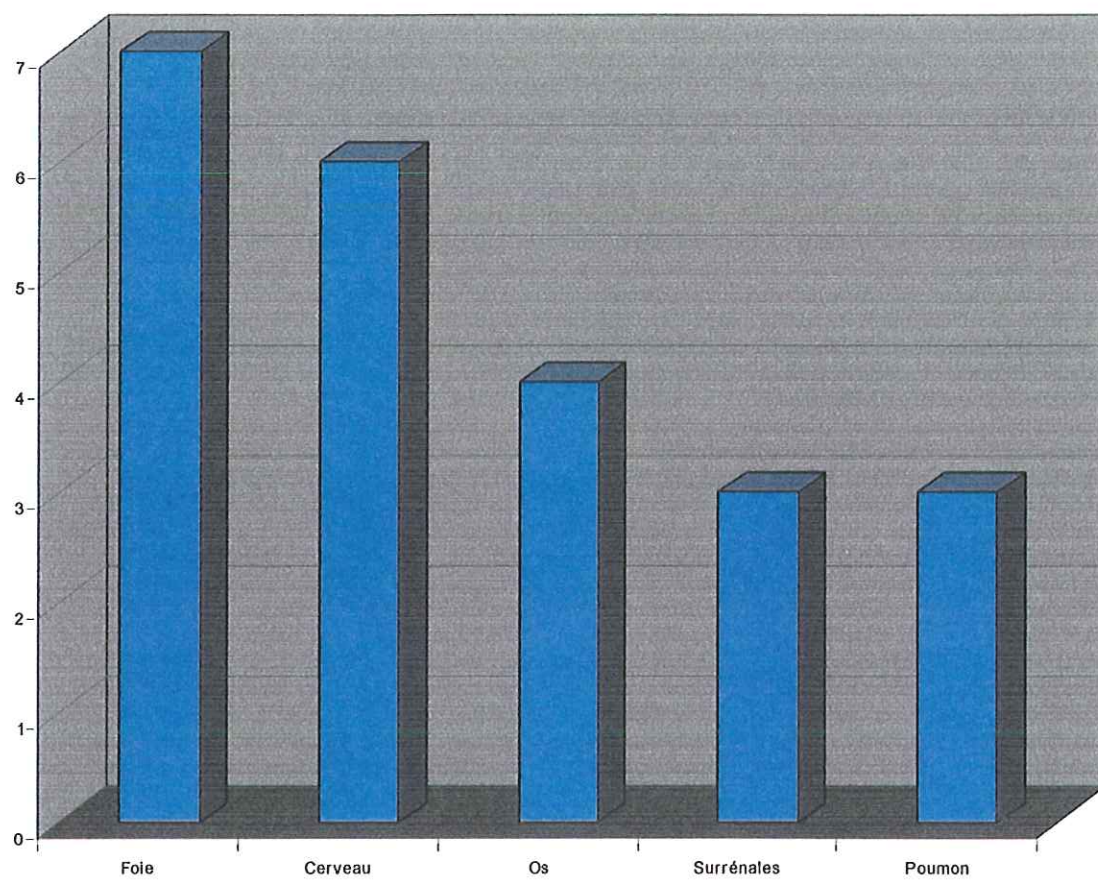


Figure n° 24 : Sites métastatiques au diagnostic



2.3 - DESCRIPTION DES TRAITEMENTS RECUS

2.3.1 - Chirurgie :

Nombre de patients opérés : 20 / 39

	Lobectomies					Pneumonectomies	
Nombre de patients	LSD	LM	LID	LSG	LIG	PD	PG
	2	3	2	2	2	5	4

Stades	I	II	IIIA	IIIB	IV	Inclassable
Nombre de patients	n = 10	n = 1	n = 4	n = 2	n = 2	n = 1

2.3.2 - Chimiothérapie :

2.3.2.1 - Chimiothérapie initiale en situation non métastatique

Δ Néoadjuvant : n = 2 (Cisplatine + Vinorelbine pour l'un et Cisplatine VP16 pour l'autre) dont un patient porteur d'une métastase cérébrale unique, opéré sur les 2 sites

Δ Adjuvant : n = 4 (Adriamycine + Cyclophosphamide + Cisplatine + VP16 / Adriamycine + Cyclophosphamide + VP16 alterné avec Cisplatine + VP16 / Cisplatine + VP16) dont un traitement « pseudo-adjuvant » pour un patient métastatique cérébral opéré sur les 2 sites

Δ Patients non opérables, non métastatiques : n = 4 (dont 3 cas de chimiothérapie associée à une radiothérapie thoracique)

Nombre médian de cycles de chimiothérapie : 3

Pour ces 4 patients, le protocole de chimiothérapie comprenait un sel de platine associé à une autre drogue parmi : vinorelbine, cyclophosphamide, paclitaxel et ifosfamide.

2.3.2.2 - Chimiothérapie de première ligne

Δ Première ligne métastatique : n = 10

Nombre médian de cycles de chimiothérapie : 4

Sels de platine + VP16	Sels de platine + autre	Autre protocole	Autres drogues utilisées
n = 6	n = 3	n = 1	Paclitaxel Vinorelbine Docetaxel Farmorubicine

Δ Récidive de patients opérés (n'ayant pas reçu de chimiothérapie en périopératoire) : n = 3

(CDDP + VP16 pour l'un, CDDP + Vinorelbine pour les deux autres)

2.3.2.3 - Chimiothérapie de seconde ligne

Δ Récidive de patients opérés (ayant déjà reçu un traitement de chimiothérapie périopératoire) : n = 2

Δ Seconde ligne de traitement pour les stades IIIB et IV au diagnostic : n = 5

Rq : un seul patient sur les 39 de la série aura reçu une troisième ligne de chimiothérapie

2.3.3 - Radiothérapie :

2.3.3.1 - Radiothérapie thoracique : n = 8

Ces patients irradiés au niveau thoracique correspondent à :

- 3 patients opérés avec envahissement ganglionnaire sur la pièce d'exérèse
- 1 patient avec une tumeur localement évoluée, non opérable, traité par radiothérapie et chimiothérapie concomitante
- 2 stade IIIB au diagnostic avec chimiothérapie concomitante
- 2 patients en progression tumorale avec irradiation à visée décompressive

2.3.3.2 - Radiothérapie cérébrale prophylactique : n = 0

Même si ce traitement a été discuté pour plusieurs dossiers, il n'a jamais été retenu en décision multidisciplinaire en ce qui concerne cette série de patients

2.4 - EVOLUTION

2.4.1 - Taux de survie globale : (cf. figure n° 25 p 93)

Taux de survie globale à 1 an : 48.7 % [32.5 % - 63.2 %]

Taux de survie globale à 2 ans : 29.2 % [15.7 % - 44.1 %]

Taux de survie globale à 5 ans : 11.8 % [3.4 % - 26.0 %]

Nombre de survivants sans signe d'évolutivité tumorale en fin d'étude : n = 8 / 39

Nombre de décès pendant la durée concernée par l'étude : n = 32 / 39

2.4.2 - Taux de survie corrélé au stade : (cf. figure n° 26 p 93)

	Taux de survie à 1 an	Taux de survie à 5 ans
Stade I et II	81.8 % [44.7 - 95.1]	32.3 % [5.8 - 63.9]
Stade IIIA	40.0 % [5.2 - 75.3]	0 %
Stade IIIB	20 % [0.8 - 58.2]	0 %
Stade IV	37.5 % [15.4 - 59.8]	0 %

La différence de taux de survie entre les stades IIIA, IIIB et IV est non significative.

2.4.3 - Récidives (cf. figure n° 27 p 94)

	Récidives locorégionales n = 1	Récidives métastatiques n = 13	Récidives locorégionales et métastatiques n = 5
Nombre de patients			

Site de récidives métastatiques	Foie	Surrénales	Cerveau	Os
Nombre de patients	n = 5	n = 2	n = 11	n = 3

Parmi les 20 patients opérés, 11 cas de récidives ont pu être confirmés. Le temps médian de récidence pour ces patients est de 7 mois.

2.4.4 - Causes de décès (cf. figure n° 28 p 94)

	Complications post-opératoires	Progression tumorale	Autres
Nombre de patients	n = 2	n = 22	n = 8

Autres causes de décès :

- Embolie pulmonaire : 2
- Choc septique : 1
- Cancer du pancréas : 1
- Cause inconnue : 4

Dans les décès par progression tumorale : décès par progression cérébrale pour 7 patients sur 22.

Figure n° 25 : courbe de survie globale

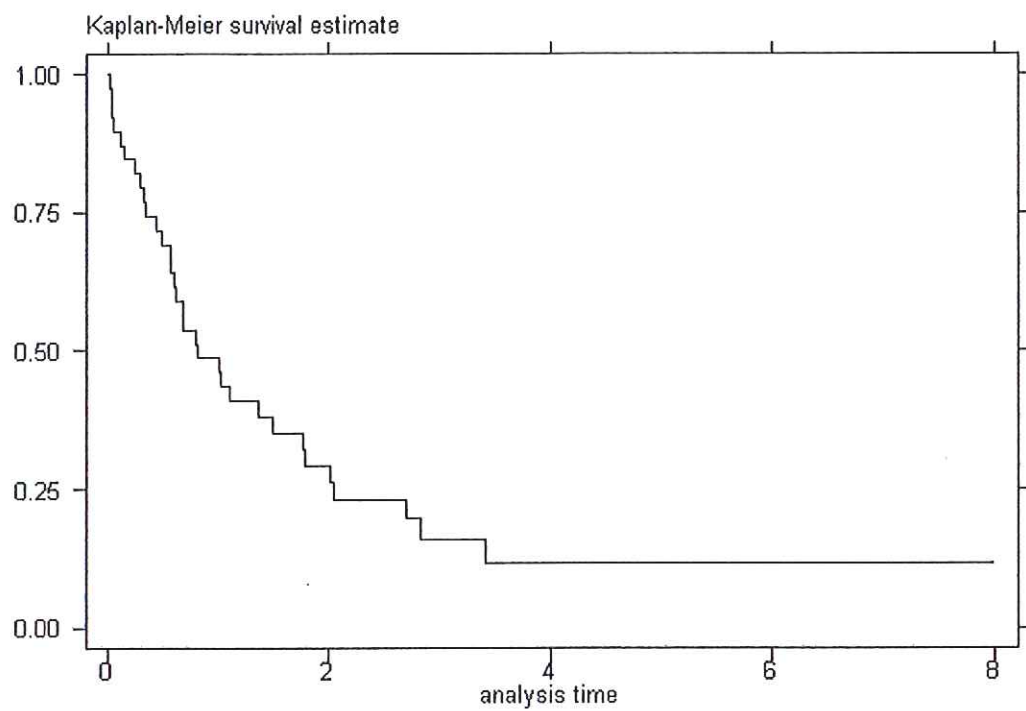


Figure n° 26 : courbe de survie selon le stade

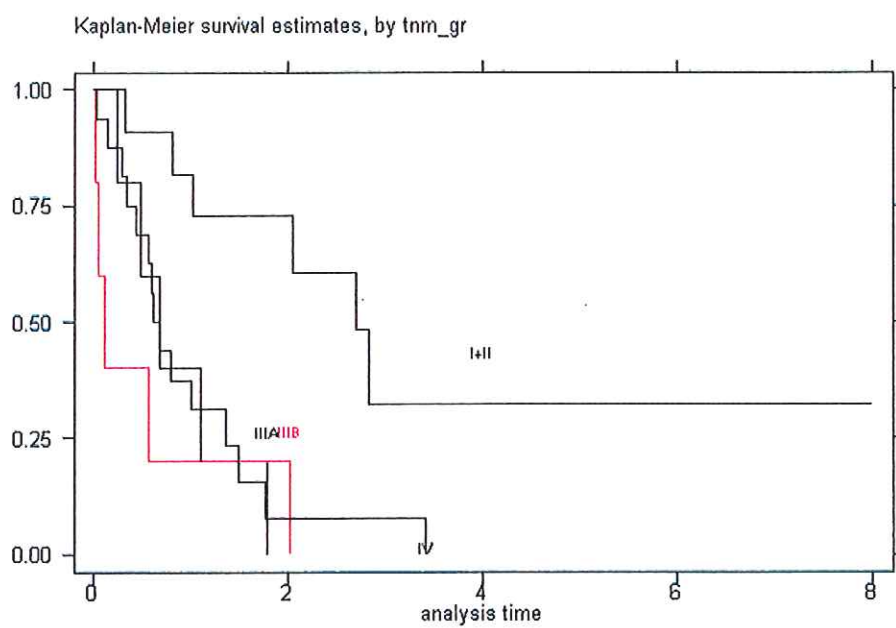


Figure n° 27 : sites de récives métastatiques

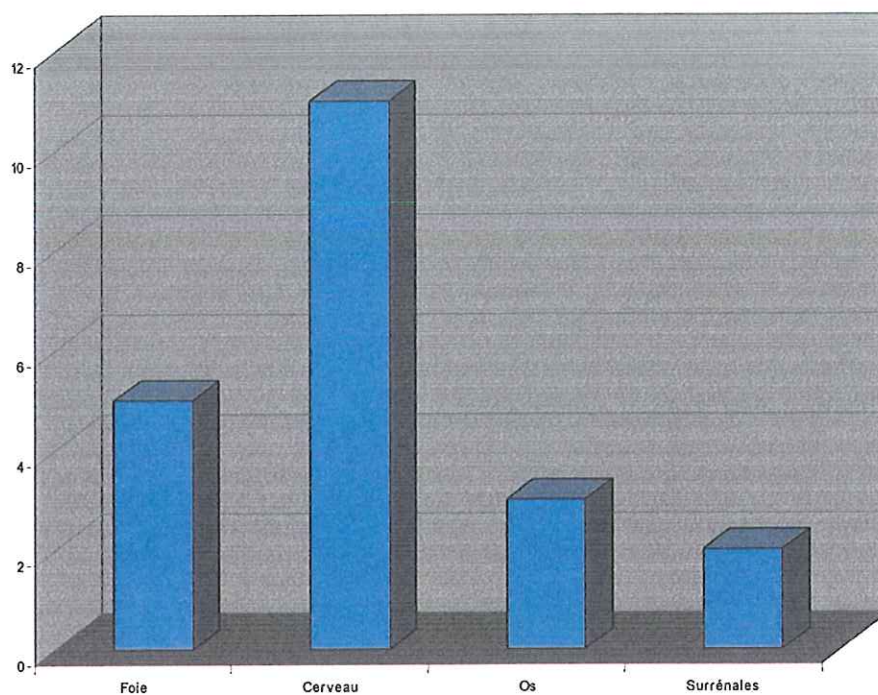
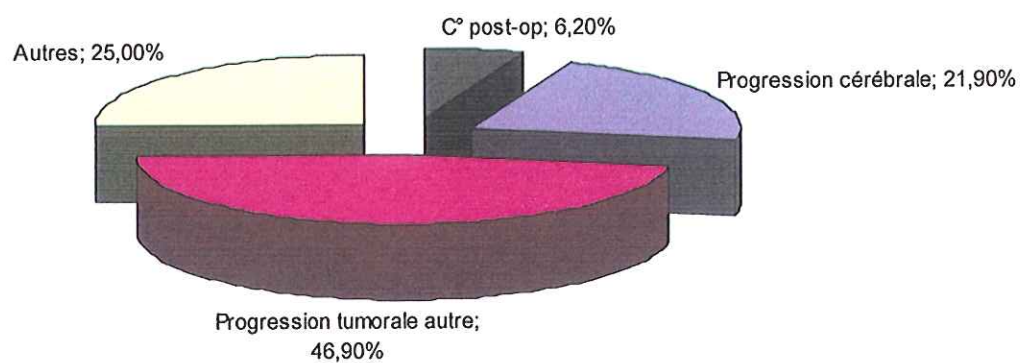


Figure n° 28 : causes de décès



2.5 - FACTEURS PRONOSTIQUES INFLUENCANT LA SURVIE GLOBALE

2.5.1 - Stade

Stades	Evénements observés
I-II	6
III A	5
III B	5
IV	15
Total	31

Chi2 (3) = 14.05
Pr>chi2 = 0.0028

Le stade TNM [42] de la tumeur au diagnostic influence significativement la survie globale des patients.

2.5.2 - Age

Age	Evénements observés
≤65	20
> 65	12
Total	32

Chi2 (1) = 14.37
Pr>chi2 = 0.0001

L'âge des patients au diagnostic ressort dans cette étude comme un facteur pronostique significatif pour la survie globale avec un pronostic péjoratif pour les plus de 65 ans.

2.5.3 - Sexe

Sexe	Evénements observés
F	6
M	26
Total	32

Chi2 (1) = 1.64
Pr>chi2 = 0.2003 (NS)

Contrairement à d'autres études [45], [47], le sexe n'intervient pas comme un facteur pronostique significatif pour la survie globale.

2.5.4 - Performance Status

Performance status	Evénements observés
0-1	17
2-3	5
Total	22

chi2(1) = 28.46
Pr>chi2 = 0.0000

Le performance status est un facteur pronostique fortement significatif pour la survie globale dans cette étude.

2.5.5 - Nombre de sites métastatiques

Nombre de site métastatique	Evénements observés
1	9
2 et +	6
Total	15

chi2(2) = 2.44
Pr>chi2 = 0.1183 (NS)

Décrit récemment par Hoang T. et coll. [48], le nombre de sites métastatiques au diagnostic n'apparaît pas ici comme étant un facteur pronostique pour la survie globale.

2.5.6 - Présence de symptômes au diagnostic

Symptômes	Evénements observés
Absents	6
Présents	26
Total	32

chi2(1) = 1.22
Pr>chi2 = 0.2687 (NS)

La présence de symptômes au diagnostic n'apparaît pas pour cette étude comme facteur pronostique significatif pour la survie globale.

2.5.7 - Taux de leucocytes

Taux globules blancs	Evénements observés
≤10 000	21
> 10 000	7
Total	28

chi2(1) = 0.08
Pr>chi2 = 0.7719 (NS)

Le taux de leucocytes au diagnostic n'influence pas de manière significative la survie globale des patients pour cette étude.

2.5.8 - Taux d'hémoglobine

Taux d'hémoglobine	Evénements observés
≤11 g/dl	4
> 11 g/dl	24
Total	28

chi2(1) = 0.97
Pr>chi2 = 0.3236 (NS)

Le taux d'hémoglobine au diagnostic n'est pas un facteur pronostique significatif pour la survie globale dans cette étude.

Les variables LDH, ACE et NSE sont communément utilisées comme marqueurs tumoraux des carcinomes bronchiques. Il n'existe pas de publication à notre connaissance sur leur valeur pronostique spécifiquement pour le CNE-GC.

L'étude rétrospective des données n'a pas permis ici de collecter suffisamment de données (examens non réalisés ou non retrouvés dans les dossiers) pour permettre une analyse statistiquement satisfaisante.

Par ailleurs, sur les quelques données recueillies, la variabilité des unités dans lesquelles les résultats sont exprimés complique encore le travail de comparaison.

Les trois facteurs qui apparaissent significatifs pour la survie globale en analyse univariée sont donc le Stade TNM, l'âge, le Performance Status [1].

En analyse multivariée après ajustement les uns sur les autres, ils sont également significatifs avec par ordre de significativité décroissante :

- PS 2 ou 3 vs 0 ou 1 : OR = 16.98 IC 95 % = [2.97 - 97.04] p = 0.001
- Age >65 vs ≤ 65 : OR = 5.68 IC 95 % = [1.53 - 21.05] p = 0.009
- Stade IV et III vs I+II : OR = 4.69 IC 95 % = [1.44 - 15.28] p = 0.010

2.6 - REPONSE A LA CHIMIOOTHERAPIE EN PREMIERE LIGNE METASTATIQUE (n = 10)

		Sels de platine + VP16 (n =)	Sels de Platine + autre drogue (n =)	Autre protocole (n =)	Taux de réponse globale (n =)
Première évaluation intermédiaire (après 2 ou 3 cures)	RC	n = 0	n = 0	n = 0	n = 0
	RP	n = 2	n = 2	n = 0	n = 4
	SD	n = 1	n = 1	n = 1	n = 3
	PD	n = 3	n = 0	n = 0	n = 3
Evaluation après la dernière cure	RC	n = 0	n = 0	n = 0	n = 0
	RP	n = 2	n = 1	n = 0	n = 3
	SD	n = 1	n = 0	n = 0	n = 1
	PD	n = 3	n = 2	n = 1	n = 6

RC : réponse complète

RP : réponse partielle

SD : maladie stable

PD : maladie en progression

Pour les patients ayant reçu des sels de platine (Cisplatine ou Paraplatine) et du VP16, les deux réponses partielles en évaluation intermédiaire sont confirmées en fin de traitement.

Pour les patients ayant reçu des sels de platine associés à une autre drogue que le VP16, l'une des réponses partielles en évaluation intermédiaire est confirmée en fin de traitement. L'autre réponse partielle n'est pas confirmée, le patient est progressateur à la fin du traitement.

Il n'y a pas d'augmentation du nombre de réponses objectives entre l'évaluation intermédiaire (après 2 ou 3 cures selon les patients) et l'évaluation en fin de traitement. Ces résultats suggèrent que 5 ou 6 cures n'apportent pas plus de bénéfice thérapeutique que 3 cures.

DISCUSSION

Au vu du travail de relecture effectué pour cette étude, **le carcinome neuroendocrine à grandes cellules (CNE-GC) apparaît comme une entité de diagnostic difficile car :**

- La fibroscopie bronchique ramène rarement un matériel tumoral contributif (31 % de fibroscopies positives).
- Les prélèvements biopsiques sont de très petite taille et le matériel est rarement suffisant pour étayer un diagnostic complexe de CNE-GC.
- Le diagnostic différentiel avec le CPC est souvent évoqué et le critère de la taille cellulaire (< ou > à 3 petits lymphocytes adjacents) est parfois insuffisant pour trancher avec certitude entre CNE-GC et CPC (cf. p 40)

Sur le plan épidémiologique, **le sexe ratio rapporté dans notre étude (hommes 76.9 %, femmes, 23.1 %) est similaire à ceux rapportés dans la littérature** pour les carcinomes neuroendocrines à grandes cellules (hommes 100% pour Mazières J. et coll. [5], Hommes 71.4% pour Hage R. et coll. [8]).

Toutes histologies confondues, le pourcentage d'hommes, dans la population atteinte d'un cancer broncho-pulmonaire, est de 86 % [32].

L'âge médian des patients de notre étude (56 ans) est inférieur de presque 10 ans à celui publié dans les autres études dont les résultats sont homogènes autour de 65 ans (cf. tableau n° 13.p 51) et la classe d'âge des 40-59 ans est la plus nombreuse avec 23 patients sur 39. Il n'y a pas d'explication démographique retrouvée pour cette variation. L'étendue de répartition des âges dans cette étude est la plus large décrite [40 - 85 ans].

Comme pour les autres études (Mazière J. et coll. [5], Hage R. et coll. [8] et Takei H. et coll. [10]), **le tabac est le facteur de risque prédominant des carcinomes neuroendocrines à grandes cellules** (plus de 70 % de l'effectif est fumeur).

Pour la population étudiée, **la fréquence des métastases présentes au diagnostic est de 41.0 %** (16 cas sur 39), ce qui reste inférieur à la fréquence décrite dans les CPC allant jusqu'à 70% au diagnostic [54]. Parmi les 16 patients

métastatiques au diagnostic, 13 étaient symptomatiques au diagnostic (symptômes liés à la lésion primitive thoracique pour 5 patients, symptômes liés aux métastases pour 8 patients).

Le premier site métastatique au diagnostic dans cette étude est le foie (n = 7), puis le cerveau (n = 6), l'os (n = 4), les surrénales (n = 3) et le poumon (n = 3). Le foie est donc un des sites métastatiques préférentiels des carcinomes neuroendocrines à grandes cellules. La question reste posée pour les métastases osseuses puisque 16 patients (sur 39) dans notre étude n'avaient pas été explorés à ce niveau (patients asymptomatiques ou déjà classés en stade IV par un autre site). A titre de comparaison, la distribution des sites métastatiques au diagnostic dans les CPC est la suivante : os 15 à 40%, foie 17 à 34%, surrénales 20 à 35%, cerveau 0 à 26% [54].

Le premier site de récurrence métastatique est le cerveau (n = 11) puis le foie (n = 5), l'os (n = 3) et les surrénales (n = 2). L'atteinte cérébrale est responsable de 22% des décès.

Les récurrences sont majoritairement métastatiques à distance (récurrences métastatiques n = 14, récurrences locorégionales n = 1, récurrences locorégionales et métastatiques n = 5). Ces chiffres sont en accord avec ceux publiés par Mazières J. et coll. [5] (100% de récurrences métastatiques, pas de récurrence locale isolée).

Les taux de survie globale à 1 an et à 5 ans dans notre étude sont respectivement de 48.7 % et 11.8 %. Il n'est pas possible de les comparer à ceux des autres études détaillées dans le tableau n° 13 p 51 car celles-ci concernent des patients porteurs de tumeurs opérées.

Pour l'étude décrite ici, les stades IIIB et IV représentent plus de 50% de l'effectif global.

Les taux de survie globale à 1 an des autres études varient de 27% [5] à 58.8% [7]. A 5 ans cette variation est comprise entre 21% [11] à 57% [10].

A titre de comparaison, le taux de survie brut à 5 ans pour les CPC (formes limitées et formes étendues) est estimé à 5% et pour les CBNPC (tous stades confondus) à 14 % [41].

Le taux de survie à 1 an des patients opérés de notre étude est de 70 % (soit 14 survivants à 1 an sur 20 patients opérés). Ce taux est supérieur à celui publié par Jiang SX. et coll. [7] pour les CNE-GC opérés (58.8% à 1 an) qui est le plus élevé des séries de la littérature. La représentation par stade est pourtant similaire : stade I : n = 10, stade II : n = 2, stade IIIA : n = 9, stade IIIB : n = 1, stade IV : n = 0, pour Jiang SX et collaborateurs ; stade I : n = 10, stade II : n = 1, stade IIIA : n = 4, stade IIIB : n = 2, stade IV : n = 2 dans notre étude.

Les facteurs pronostiques significatifs pour la survie globale sont ceux classiquement décrits comme le stade TNM (cf. p 58), l'âge (cf. p 63) et le performance status (cf. p 61).

Les trois sous groupes histologiques identifiés lors de la relecture (forme polygonale, forme basophile, forme border-line, cf. p 79) ne ressortent pas comme facteurs pronostiques significatifs de survie.

Les résultats de notre étude posent la question du **traitement des métastases cérébrales.**

Cette série compte :

- 4 décès par progression cérébrale sur 18 patients opérés au niveau thoracique (le cerveau étant le seul site de récurrence pour ces 4 patients).
- 2 décès par progression cérébrale pour les 2 patients opérés en stade IV au diagnostic (résection de la tumeur primitive bronchique et de la métastase cérébrale unique révélatrice dans les 2 cas, suivie d'une radiothérapie cérébrale). Ces 2 patients ont des survies à 21 et 41 mois.

On peut donc envisager par analogie avec le traitement des CPC, que **les carcinomes neuroendocrines à grandes cellules en rémission complète après chirurgie pourraient bénéficier d'une Irradiation Cérébrale Prophylactique (ICP).**

On rappelle que Auperin A. et coll. [55] ont montré pour les CPC en rémission complète que l'ICP augmentait la survie globale (risque relatif de décès du groupe irradié par rapport au groupe non irradié : 0.84, p = 0.01) et la survie sans

progression (risque relatif de récurrence ou de décès du groupe irradié par rapport au groupe non irradié : 0.75, $p < 0.001$).

D'autre part, **l'exérèse d'une métastase cérébrale unique chez un patient opérable par ailleurs au niveau thoracique permet ici d'allonger la survie** ; cette attitude thérapeutique correspond dans ce cas à celle appliquée dans les CBNPC.

Le taux de survie des patients de stade I et II (stade I : $n = 10$ et stade II : $n = 1$ pour notre étude, tous opérés) **est de 71.6 % à 1 an et 30.0 % à 5 ans**. Il est significativement augmenté par rapport aux stades IIIA, IIIB et IV (cf. courbe de survie p 93).

Parmi les 11 patients opérés stade I-II, on compte 4 longs survivants avec une survie supérieure à 30 mois (2 patients décédés après une survie de 32 et 34 mois ; 2 patients toujours en vie au 01/08/03 avec une survie de 48 et 97 mois).

En revanche, **le taux de survie des patients porteurs d'une lésion stade IIIA est seulement de 40.0 % à 1 an et il est de 0 % à 5 ans** (notre série compte 5 patients porteurs d'une tumeur de stade IIIA dont 4 ont été opérés). **La chirurgie seule ne semble pas être le traitement adapté pour les stades IIIA.**

Faut-il envisager pour les formes localement avancées un traitement de radio-chimiothérapie exclusive comme pour les stades IIIB ?

Les résultats présentés par Albain KS. et coll. [56] pour des CBNPC stades IIIA (pN2) résécables doivent également faire discuter un traitement de type radio-chimiothérapie concomitante préopératoire suivie d'une chirurgie. Cet essai randomisé de phase III intéressant 429 patients compare une association radio-chimiothérapie exclusive et une radio-chimiothérapie suivie d'une chirurgie. Les premiers résultats montrent une survie sans progression supérieure dans le groupe opéré : 14 versus 11.7 mois ($p = 0.02$).

La prise en charge des CNE-GC stade IIIA reste difficile. Les nouvelles investigations radiologiques comme le Tep-scan aideront à mieux classer les tumeurs au diagnostic, et donc à contre-indiquer la chirurgie pour les tumeurs localement avancées. L'association radio-chimiothérapie serait alors préférable.

A l'inverse lorsque le Tep-scan confirmera l'indication chirurgicale, une radio-chimiothérapie préopératoire devra être discutée tout en tenant compte de la faible chimiosensibilité des CNE-GC.

Parmi les 16 patients avec une tumeur bronchique stade IV au diagnostic, 10 ont reçu une chimiothérapie palliative, un a reçu une chimiothérapie pseudo-néoadjuvante (métastase cérébrale unique réséquée) et un a reçu une chimiothérapie pseudo-adjuvante (après résection thoracique et métastasectomie cérébrale). Pour les 4 patients non traités, un est décédé précocement et trois ont été récusés (un patient éthylique chronique désocialisé et deux patients avec un PS ≥ 3 lors de la prise en charge).

Au total, le taux d'abstention thérapeutique (toutes causes confondues) pour les patients avec métastases synchrones est de 25 % (4/16).

Les taux de réponse en première ligne métastatique ne sont pas différents de ceux que l'on observe dans les CBNPC. Sur un effectif de 10 patients traités, on compte 3 réponses partielles, 1 stabilisation et 6 progressions.

Le choix entre chimiothérapie de type CPC ou de type CBNPC pour le traitement d'un carcinome neuroendocrine à grandes cellules correspond à un choix plus théorique que pratique.

Dans notre étude, il apparaît que ce type histologique est peu chimiosensible et que le taux de réponse objective observé (3/10 soit 30 %) est plus proche de celui obtenu dans les CBNPC que dans les CPC.

L'analyse future des caractéristiques génétiques et moléculaires des CNE-GC pourrait permettre d'individualiser un sous groupe de tumeurs chimiosensibles et d'orienter la thérapeutique.

CONCLUSION

Le carcinome neuroendocrine à grandes cellules (CNE-GC) est une entité anatomo-clinique récemment introduite dans la classification OMS des tumeurs broncho-pulmonaires [1].

Les résultats de notre étude montrent qu'il s'agit d'une **entité hétérogène ayant des caractéristiques communes avec les CPC comme avec les CBNPC :**

- Il existe des **similitudes de comportement avec les CPC concernant la fréquence des métastases au diagnostic, le site privilégié de récurrence cérébrale et le pronostic sombre.**
- Il existe des **similitudes de comportement avec les CBNPC concernant la présence de longs survivants chez les patients opérés et la faible chimiosensibilité de cette entité.**

La difficulté du diagnostic anatomopathologique pour le CNE-GC pourrait inciter à faire évoluer la classification des tumeurs neuroendocrines pulmonaires vers une seule et même entité pour les CPC et le CNE-GC : « les tumeurs neuroendocrines de grade III », déjà proposée par Marchevsky AM. et coll. [14].

Toutefois, **les résultats de cette étude montrent que l'histoire naturelle du CNE-GC (pour la clinique et la réponse aux traitements) diffère de celle des CPC.**

Il nous semble nécessaire de maintenir la distinction entre CPC et CNE-GC mais :

- en améliorant les critères descriptifs de l'un et de l'autre
- en individualisant de nouveaux facteurs pronostiques génétiques ou moléculaires pour les CNE-GC.

Actuellement, de nouveaux travaux tentent de définir au mieux le pronostic des tumeurs neuroendocrines pulmonaires :

- étude du niveau de dérégulation de la p53
- étude en IHC des marqueurs de prolifération tumorale comme le Ki67
- étude du contenu en ADN .

Ces nouveaux facteurs génétiques et moléculaires permettraient dans l'avenir d'orienter la stratégie thérapeutique notamment pour les stades IIIA avec une

alternative entre traitement pré-opératoire pour les formes de bon pronostic et traitement de radio-chimiothérapie concomitante exclusive pour les formes de pronostic péjoratif.

.

ANNEXES

Annexe n° 1 : description du système TNM [42]

T X	Tumeur non évaluable, ou prouvée par la présence de cellules malignes dans l'expectoration ou le lavage bronchique mais non visualisée par l'imagerie ou la bronchoscopie.
T 0	Absence de tumeur évidente.
T is	Carcinome in situ.
T1	Tumeur ≤ 3 cm dans sa plus grande dimension, entourée de poumon ou de plèvre viscérale, sans atteinte endoscopique plus proximale que la bronche lobaire.
T2	Tumeur > 3 cm dans sa plus grande dimension, ou atteignant la bronche souche à plus de 2 cm de la carène, ou envahissant la plèvre viscérale, ou associée à un trouble de ventilation étendu à la région hilare, sans intéresser le poumon entier.
T3	Tumeur quelle que soit sa taille qui envahit la paroi thoracique (apex compris), le diaphragme, la plèvre médiastinale, ou le péricarde pariétal, ou tumeur de la bronche souche < 2 cm de la carène, mais sans atteinte de la carène, ou associée à un trouble de ventilation du poumon entier.
T4	Tumeur quelle que soit sa taille qui envahit le médiastin, le cœur, les gros vaisseaux, la trachée, l'œsophage, le corps vertébral, la carène, ou accompagnée d'un épanchement pleural ou péricardique néoplasique, ou accompagnée d'un ou plusieurs nodules tumoraux satellites situé(s) dans le même lobe que la tumeur principale.
N X	Ganglions lymphatiques régionaux non évaluables.
N 0	Absence de métastase ganglionnaire régionale.
N 1	Métastases ganglionnaires homolatérales péribronchiques et/ou hilaires, et ganglions intrapulmonaires envahis par extension tumorale directe de contiguité.
N 2	Métastases ganglionnaires médiastinales homolatérales et/ou sous-carinaires.
N 3	Métastases ganglionnaires médiastinales controlatérales, hilaires controlatérales, scaléniques homo- ou controlatérales, ou sus-claviculaires.
M X	Statut métastatique à distance non évaluable.
M 0	Absence de métastases à distance.
M 1	Présence de métastases à distance, y compris les nodules pulmonaires homolatéraux situés dans un lobe différent de la tumeur principale.

Annexe n° 2 : stades cliniques de la classification TNM [42]

Stade	T.N.M.
0	<i>In situ</i>
IA	T1N0M0
IB	T2N0M0
IIA	T1N1M0
IIB	T2N1M0 T3N0M0
IIIA	T3N1M0 T1N2M0 T2N2M0 T3N2M0
IIIB	T4N0M0 T4N1M0 T4N2M0 T1N3M0 T2N3M0 T3N3M0 T4N3M0
IV	T1-4 N0-3 M1

Annexe n° 3 : classification histologique des carcinomes pulmonaires. OMS 1999 [1]

Tumeurs épithéliales		
Bénignes		
<u>Papillomes</u>	Papillome malpighien	Exophytique Inversé
	Papillome glandulaire	
	Papillome mixte à cellules malpighiennes et cylindriques	
<u>Adénomes</u>	Adénome alvéolaire	
	Adénome papillaire	
	Adénome de type salivaire	Adénome des glandes muqueuses Adénome pléoporphe Autres
	Cystadénome mucineux	
	Autres	
Lésions pré-invasives		
<u>Dysplasies malpighiennes</u>		
<i>Carcinomes in situ</i>		
<i>Hyperplasies adénomateuses atypiques</i>		
<i>Hyperplasies diffuses idiopathiques des cellules neuroendocrines</i>		
Malignes		
<u>Carcinomes malpighiens</u>	Variante papillaire	
	Variante à cellules claires	
	Variante à petites cellules	
	Variante basaloïde	
<u>Carcinomes à petites cellules</u>	Carcinome composite	
<u>Adénocarcinomes</u>	Acineux	
	Papillaire	
	Carcinome bronchio-alvéolaire	Non mucineux (cellules de Clara/ pneumocytes II) Mucineux (cellules caliciformes) Mixte mucineux et non mucineux
	Adénocarcinome solide avec formation de mucus	
	Adénocarcinome avec sous-types mixtes	Adénocarcinomes bien différenciés de type foetal Adénocarcinome mucineux (colloïde) Cystadénocarcinome mucineux Adénocarcinome à cellules en bague à chaton Adénocarcinome à cellules claires
<u>Carcinomes à grandes cellules</u>	Carcinome neuroendocrine à grandes cellules	Carcinome neuroendocrine à grandes cellules composite
	Carcinome basaloïde	
	Carcinome lymphoépithélial	
	Carcinome à cellules claires	
	Carcinome à grandes cellules avec phénotype rhabdoïde	
<u>Carcinomes adénosquameux</u>		
<i>Carcinomes avec éléments pléomorphes, sarcomatoïdes ou sarcomateux</i>	Carcinome à cellules fusiformes et / ou à cellules géantes	Carcinome pléomorphe Carcinome à cellules fusiformes Carcinome à cellules géantes
	Carcinosarcome	
<u>Tumeurs carcinoïdes</u>	Carcinoïde typique	
	Carcinoïde atypique	
<u>Carcinomes de type salivaire</u>	Carcinome muco-épidermoïde	
	Carcinome adénoïde kystique	
	Autres	
<u>Carcinomes non classés</u>		

BIBLIOGRAPHIE

- [1] WHO Handbook for Reporting Results of Cancer Treatment. Geneva, Switzerland, World Health Organization, 1979
- [2] Travis WD, Linnoila RI, Tsokos MG, et al. : Neuroendocrine tumors of the lung with proposed criteria for large-cell neuroendocrine carcinoma. An ultrastructural, immunohistochemical, and flow cytometric study of 35 cases. *Am J Surg Pathol* 15 (6) :529-53, 1991
- [3] Travis WD, Rush W, Flieder DB, et al. : Survival analysis of 200 pulmonary neuroendocrine tumors with clarification of criteria for atypical carcinoid and its separation from typical carcinoid. *Am J Surg Pathol* 22 (8) : 934-44, 1998
- [4] Capron F : Classification of broncho-pulmonary cancer, WHO 1999: what's new? *Rev Mal Respir* 19 (4) : 409-10, 2002
- [5] Mazieres J, Daste G, Molinier L, et al. : Large cell neuroendocrine carcinoma of the lung: pathological study and clinical outcome of 18 resected cases. *Lung Cancer* 37 (3) : 287-92, 2002
- [6] Iyoda A, Hiroshima K, Toyozaki T, et al. : Clinical characterization of pulmonary large cell neuroendocrine carcinoma and large cell carcinoma with neuroendocrine morphology. *Cancer* 91 (11) : 1992-2000, 2001
- [7] Jiang SX, Kameya T, Shoji M, et al. : Large cell neuroendocrine carcinoma of the lung: a histologic and immunohistochemical study of 22 cases. *Am J Surg Pathol* 22 (5) : 526-37, 1998
- [8] Hage R, Seldenrijk K, de Bruin P, et al. : Pulmonary large-cell neuroendocrine carcinoma (LCNEC). *Eur J Cardiothorac Surg* 23 (4) : 457-60, 2003

- [9] Jung KJ, Lee KS, Han J, et al. : Large cell neuroendocrine carcinoma of the lung: clinical, CT, and pathologic findings in 11 patients. *J Thorac Imaging* 16 (3) : 156-62, 2001
- [10] Takei H, Asamura H, Maeshima A, et al. : Large cell neuroendocrine carcinoma of the lung: a clinicopathologic study of eighty-seven cases. *J Thorac Cardiovasc Surg* 124 (2) : 285-92, 2002
- [11] Garcia-Yuste M, Matilla JM, Alvarez-Gago T, et al. : Prognostic factors in neuroendocrine lung tumors: a Spanish Multicenter Study. Spanish Multicenter Study of Neuroendocrine Tumors of the Lung of the Spanish Society of Pneumology and Thoracic Surgery (EMETNE-SEPAR). *Ann Thorac Surg* 70 (1) : 258-63, 2000
- [12] Cooper WA, Thourani VH, Gal AA, et al. : The surgical spectrum of pulmonary neuroendocrine neoplasms. *Chest* 119 (1) : 14-8, 2001
- [13] Carretta A, Ceresoli GL, Arrigoni G, et al. : Diagnostic and therapeutic management of neuroendocrine lung tumors: a clinical study of 44 cases. *Lung Cancer* 29 (3) : 217-25, 2000
- [14] Marchevsky AM, Gal AA, Shah S et al. : Morphometry confirms the presence of considerable nuclear size overlap between "small cells" and "large cells" in high-grade pulmonary neuroendocrine neoplasms. *Am J Clin Pathol* 116 (4) : 466-72, 2001
- [15] Brambilla E. Classification of broncho-pulmonary cancers (WHO 1999). *Rev Mal Respir* 19 (4) : 455-66, 2002
- [16] Brambilla E. WHO 1999 classification of lung cancers : a guided tour. *Ann Pathol* 19 (5 Suppl) : S47-9, 1999
- [17] Hammond ME, Sause WT. Large cell neuroendocrine tumors of the lung. Clinical significance and histopathologic definition. *Cancer* 56 (7) : 1624-9, 1985

- [18] Arrighi MG, Woolner LB, Bernatz PE et al. : Atypical carcinoid tumors of the lung. *J Thorac Cardiovasc Surg* 64 (3) : 413-21, 1972
- [19] Saint-Andre JP, Dupre F, Chenue F et al. : Histopathology of neuroendocrine tumors. *Ann Endocrinol (Paris)* 58 (2) : 101-11, 1997
- [20] Hauser H, Wolf G, Uranus S, Klimpfinger M. Neuroendocrine tumours in various organ systems in a ten-year period. *Eur J Surg Oncol* 21 (3) : 297-300, 1995
- [21] Standards, Options et Recommandations. Cancer bronchopulmonaire non à petites cellules. Fédération Nationale des Centres de Lutte contre le Cancer et Société de Pneumologie de Langue Française.
- [22] Bensch KG, Corrin B, Pariente R et al. : Oat-cell carcinoma of the lung. Its origin and relationship to bronchial carcinoid. *Cancer* 22 (6) : 1163-72, 1968
- [23] Warren WH, Gould VE, Faber LP et al. : Neuroendocrine neoplasms of the bronchopulmonary tract. A classification of the spectrum of carcinoid to small cell carcinoma and intervening variants. *J Thorac Cardiovasc Surg* 89 (6) : 819-25, 1985
- [24] Carles J, Rosell R, Ariza A et al. : Neuroendocrine differentiation as a prognostic factor in non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 10(3-4):209-19, 1993
- [25] Schleusener JT, Tazelaar HD, Jung SH et al. : Neuroendocrine differentiation is an independent prognostic factor in chemotherapy-treated non small cell lung carcinoma. *Cancer* 77(7):1284-91, 1996
- [26] Skov BG, Sorensen JB, Hirsch FR et al. : Prognostic impact of histologic demonstration of chromogranin A and neuron specific enolase in pulmonary adenocarcinoma. *Ann Oncol* 2 (5) : 355-60, 1991
- [27] Travis WD, Gal AA, Colby TV et al. : Reproducibility of neuroendocrine lung tumor classification. *Hum Pathol* 29 (3) : 272-9, 1998
PMID: 9496831

- [28] Hirsch FR, Matthews MJ, Aisner S et al. : Histopathologic classification of small cell lung cancer. Changing concepts and terminology. *Cancer* 62 (5) : 973-7, 1988
- [29] Iyoda A, Hiroshima K, Baba M et al. : Pulmonary large cell carcinomas with neuroendocrine features are high-grade neuroendocrine tumors. *Ann Thorac Surg* 73 (4) : 1049-54, 2002
- [30] Zacharias J, Nicholson AG, Ladas GP et al. : Large cell neuroendocrine carcinoma and large cell carcinoma with neuroendocrine morphology of the lung: prognosis after complete resection and systematic nodal dissection. *Ann Thorac Surg* 75 (2) : 348-52, 2003
- [31] Dresler CM, Ritter JH, Patterson GA et al. : Clinical-pathologic analysis of 40 patients with large cell neuroendocrine carcinoma of the lung. *Ann Thorac Surg* 63 (1) : 180-5, 1997
- [32] Menegoz F, Cherie-Chaline L, Grosclaude P, et al. : Le cancer en France : incidence et mortalité, situation en 1995, évolution entre 1975 et 1995. *La Documentation Française, Paris*
- [33] Guerin S, Laplanche A : Statistics of mortality in 1994 and predictions of death caused by cancer 1997. *Presse Med* 26 (24) : 1149-53, 1997
- [34] Cancer facts and figures, 1993 : Estimated number of cases in 1993 by state. American Cancer Society Inc. Atlanta; 1993
- [35] Quoix E : Specific features of bronchial cancer in women. *Rev Pneumol Clin* 55 (5) : 290-5, 1999
- [36] Simonato L, Agudo A, Ahrens W, et al. : Lung cancer and cigarette smoking in Europe: an update of risk estimates and an assessment of inter-country heterogeneity. *Int J Cancer* 91 (6) : 876-87, 2001

- [37] Stoeber-Delbarre A : Analytic epidemiology: risk factors in France. *Rev Mal Respir* 16 Suppl 3 : S 45-6, 1999
- [38] Hill C : Mortality from tobacco use. *Rev Prat* 43 (10) : 1209-13, 1993
- [39] Oncologie thoracique. Bilan du XX ème siècle. Perspectives au XXI ème siècle
E. LEMARIE. Ed La Simarre
- [40] Buccheri G, Ferrigno D : Prognostic factors in lung cancer: tables and comments. *Eur Respir J* 7 (7) : 1350-64, 1994
- [41] Moro D, Nagy-Mignotte H, Bolla M, et al. : Evaluation of survival and prognostic factors of 2,000 broncho-pulmonary cancers registered during 10 years in a multidisciplinary oncology department. *Bull Cancer* 84(2) : 155-61, 1997
- [42] Mountain CF : Revisions in the International System for Staging Lung Cancer. *Chest* 111 (6) : 1710-7, 1997
- [43] Naruke T, Tsuchiya R, Kondo H, et al. : Implications of staging in lung cancer. *Chest* 112 (4 Suppl) : 242S-248S, 1997
- [44] Myrdal G, Lambe M, Gustafsson G, et al. : Survival in primary lung cancer potentially cured by operation: influence of tumor stage and clinical characteristics. *Ann Thorac Surg* 75 (2) : 356-63, 2003
- [45] Paesmans M, Sculier JP, Libert P, et al. : Prognostic factors for survival in advanced non-small-cell lung cancer: univariate and multivariate analyses including recursive partitioning and amalgamation algorithms in 1,052 patients. The European Lung Cancer Working Party. *J Clin Oncol* 13 (5) : 1221-30, 1995
- [46] Takigawa N, Segawa Y, Okahara M, et al. : Prognostic factors for patients with advanced non-small cell lung cancer: univariate and multivariate analyses including recursive partitioning and amalgamation. *Lung Cancer* 15 (1) : 67-77, 1996

- [47] Bremnes RM, Sundstrom S, Aasebo U, et al. : The value of prognostic factors in small cell lung cancer: results from a randomised multicenter study with minimum 5 year follow-up. *Lung Cancer* 39 (3) : 303-13, 2003
- [48] Hoang T, Su R, Schiller JH : A clinical model to predict survival in chemo-naïve patients with advanced non-small cell lung cancer treated with standard chemotherapy: Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) data. *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.* 23, Abstract 2508, 2003
- [49] Harpole DH Jr, Herndon JE 2nd, Young WG Jr, et al. : Stage I non-small cell lung cancer. A multivariate analysis of treatment methods and patterns of recurrence. *Cancer* 76 (5) : 787-96, 1995
- [50] Hotta K, Segawa Y, Takigawa N, et al. : Evaluation of the relationship between serum carcinoembryonic antigen level and treatment outcome in surgically resected clinical-stage I patients with non-small-cell lung cancer. *Anticancer Res* 20 (3B) : 2177-80, 2000
- [51] Blanchon F, Grivau M, Collon T et al. : Epidemiologic of primary bronchial carcinoma management in the general French hospital centers. *Rev Mal Respir* 19 (6) : 727-34, 2002
- [52] James K, Eisenhauer E, Christian M : Measuring response in solid tumors: unidimensional versus bidimensional measurement. *J Natl Cancer Inst* 91 (6) : 523-8, 1999
- [53] Kaplan EM, Meier P : Non parametric estimations from incomplete observations. *J. Am Stat Assoc* 53 : 457-81, 1958
- [54] Gligorov J, Couteau C, Debourdeau P et al : Small cell lung carcinoma. *Bull Cancer Suppl* 3 : 5-16, 1999

[55] Auperin A, Arriagada R, Pignon JP et al. : Prophylactic cranial irradiation for patients with small-cell lung cancer in complete remission. Prophylactic Cranial Irradiation Overview Collaborative Group. *N Engl J Med* 341 (7) : 476-84, 1999

[56] Albain KS, Scott CB, Rusch VR, et al. : Phase III comparison of concurrent chemotherapy plus radiotherapy (CT/RT) and CT/RT followed by surgical resection for stage IIIA (pN2) non-small cell lung cancer (NSCLC): Initial results from intergroup trial 0139 (RTOG 93-09). *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.* 23, Abstract 2497, 2003

**BU Santé
Nantes**

NOM : SENELLART

PRENOM : HELENE

Titre de thèse : carcinomes bronchiques neuroendocrines à grandes cellules : recherche d'une entité anatomo-clinique à partir d'une étude rétrospective de 39 cas

RESUME

Le carcinome neuroendocrine à grandes cellules (CNE-GC) est une entité anatomo-pathologique introduite dans la classification OMS des tumeurs broncho-pulmonaires en 1999. Il n'existe pas actuellement de consensus concernant la stratégie thérapeutique à adopter. Nous rapportons l'étude rétrospective de 39 patients atteints d'un CNE-GC. Il s'agissait de 30 hommes et 9 femmes, d'âge médian 56 ans [40-85]. La classification TNM au diagnostic était : stade I (n = 10), stade II (n = 1), stade IIIA (n = 5), stade IIIB (n = 5), stade IV (n = 16), inconnu (n = 2). Vingt patients étaient traités par chirurgie. Parmi les 16 patients métastatiques, 10 d'entre eux recevaient une chimiothérapie avec un taux de réponse objective de 30 %. Les taux de survie globale à 1 an et à 5 ans étaient respectivement de 48.7 % et 11.8 %. Les résultats de cette étude montrent qu'il s'agit d'une population hétérogène partageant à la fois certaines caractéristiques des carcinomes à petites cellules (fréquence des métastases au diagnostic, site privilégié de récurrence cérébrale, pronostic sombre) et des carcinomes bronchiques non à petites cellules (présence de longs survivants parmi les patients opérés, faible chimiosensibilité). Les résultats de cette étude incitent au développement de nouveaux facteurs pronostiques génétiques ou moléculaires.

MOTS-CLES

Carcinomes bronchiques – Histologie neuroendocrine à grandes cellules – Facteurs pronostiques