



AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-theses-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

Double.

UNIVERSITE HENRI POINCARÉ, NANCY 1
2000

FACULTE DE MEDECINE DE NANCY
N° 35

THESE

pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement
dans le cadre du troisième cycle de Médecine Spécialisée

par

CHENUEL Bruno

le 2 octobre 2000

**CONFRONTATION ANATOMOCLINIQUE ET SURVIES COMPAREES DES
TUMEURS CARCINOÏDES TYPIQUES, ATYPIQUES ET CARCINOMES
NEUROENDOCRINES A GRANDES CELLULES, BRONCHOPULMONAIRES
SELON LA CLASSIFICATION DE L'O.M.S. DE 1999.**

ETUDE RETROSPECTIVE DE 49 CAS NANCEIENS DE 1989 à 2000.

BIBLIOTHEQUE MEDECINE NANCY 1



D

007 184039 1

Examineurs de la thèse :

Monsieur le Professeur Y. MARTINET
Monsieur le Professeur D. ANTHOINE
Monsieur le Professeur J. BORRELLY
Monsieur le Professeur J.M. VIGNAUD

Président
Juge
Juge
Juge

1142 19710f.

UNIVERSITE HENRI POINCARÉ, NANCY 1
2000

FACULTE DE MEDECINE DE NANCY
N°

THESE

pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement
dans le cadre du troisième cycle de Médecine Spécialisée

par

CHENUÉL Bruno

le 2 octobre 2000

**CONFRONTATION ANATOMOCLINIQUE ET SURVIES COMPAREES DES
TUMEURS CARCINOÏDES TYPIQUES, ATYPIQUES ET CARCINOMES
NEUROENDOCRINES A GRANDES CELLULES, BRONCHOPULMONAIRES
SELON LA CLASSIFICATION DE L'O.M.S. DE 1999.**

ETUDE RETROSPECTIVE DE 49 CAS NANCEIENS DE 1989 à 2000.

Examineurs de la thèse :

Monsieur le Professeur Y. MARTINET

Président

Monsieur le Professeur D. ANTHOINE

Juge

Monsieur le Professeur J. BORRELLY

Juge

Monsieur le Professeur J.M. VIGNAUD

Juge

UNIVERSITÉ HENRI POINCARÉ, NANCY 1

FACULTÉ DE MÉDECINE DE NANCY

Président de l'Université : Professeur Claude BURLET

Doyen de la Faculté de Médecine : Professeur Jacques ROLAND

Vice-Doyen de la Faculté de Médecine : Professeur Hervé VESPIGNANI

Assesseurs

du 1er Cycle :

du 2ème Cycle :

du 3ème Cycle :

de la Vie Facultaire :

Mme le Docteur Chantal KOHLER

Mme le Professeur Michèle KESSLER

Mr le Professeur Jacques POUREL

Mr le Professeur Philippe HARTEMANN

DOYENS HONORAIRES

Professeur Adrien DUPREZ - Professeur Jean-Bernard DUREUX

Professeur Georges GRIGNON - Professeur François STREIFF

PROFESSEURS HONORAIRES

Louis PIERQUIN - Etienne LEGAIT - Jean LOCHARD - René HERBEUVAL - Gabriel FAIVRE - Jean-Marie FOLIGUET
Guy RAUBER - Paul SADOUL - Raoul SENAULT - Pierre ARNOULD - Roger BENICHOUX - Marcel RIBON
Jacques LACOSTE - Jean BEUREY - Jean SOMMELET - Pierre HARTEMANN - Emile de LAVERGNE
Augusta TREHEUX - Michel MANCIAUX - Paul GUILLEMIN - Pierre PAYSANT
Jean-Claude BURDIN - Claude CHARDOT - Jean-Bernard DUREUX - Jean DUHEILLE - Jean-Pierre GRILLIAT
Pierre LAMY - François STREIFF - Jean-Marie GILGENKRANTZ - Simone GILGENKRANTZ
Pierre ALEXANDRE - Robert FRISCH - Jean GROSDIDIER - Michel PIERSON - Jacques ROBERT
Gérard DEBRY - Georges GRIGNON - Pierre TRIDON - Michel WAYOFF - François CHERRIER - Oliéro GUERCI
Gilbert PERCEBOIS - Claude PERRIN - Jean PREVOT - Pierre BERNADAC - Jean FLOQUET
Alain GAUCHER - Michel LAXENAIRE - Michel BOULANGE - Michel DUC - Claude HURIET - Pierre LANDES
Alain LARCAN - Gérard VAILLANT - Max WEBER

=====

**PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS -
PRATICIENS HOSPITALIERS**

(Disciplines du Conseil National des Universités)

42ème Section : SCIENCES MORPHOLOGIQUES

1ère sous-section : (*Anatomie*)

Professeur Michel RENARD - Professeur Jacques ROLAND - Professeur Gilles GROSDIDIER

Professeur Pierre LASCOMBES - Professeur Marc BRAUN

2ème sous-section : (*Histologie, Embryologie, Cytogénétique*)

Professeur Hubert GERARD - Professeur Bernard FOLIGUET - Professeur Bruno LEHEUP

3ème sous-section : (*Anatomie et cytologie pathologiques*)

Professeur Adrien DUPREZ - Professeur François PLENAT

Professeur Jean-Michel VIGNAUD - Professeur Eric LABOUYRIE

43ème Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1ère sous-section : (*Biophysique et traitement de l'image*)

Professeur Alain BERTRAND - Professeur Gilles KARCHER - Professeur Pierre-Yves MARIE

2ème sous-section : (*Radiologie et imagerie médicale*)

Professeur Jean-Claude HOEFFEL - Professeur Luc PICARD - Professeur Denis REGENT

Professeur Michel CLAUDON - Professeur Serge BRACARD - Professeur Alain BLUM

44ème Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1ère sous-section : (*Biochimie et Biologie Moléculaire*)

Professeur Pierre NABET - Professeur Jean-Pierre NICOLAS - Professeur Francine NABET

Professeur Jean-Louis GUEANT

2ème sous-section : (*Physiologie*)

Professeur Jean-Pierre CRANCE - Professeur Jean-Pierre MALLIE

Professeur Hubert UFFHOLTZ - Professeur François MARCHAL - Professeur Philippe HAOUZI

3ème sous-section : (*Biologie cellulaire*)

Professeur Claude BURLET

4ème sous-section : (*Nutrition*)

Professeur Olivier ZIEGLER

45ème Section : MICROBIOLOGIE ET MALADIES TRANSMISSIBLES

1ère sous-section : (*Bactériologie, Virologie-Hygiène*)

Professeur Alain LE FAOU

2ème sous-section : (*Parasitologie et mycologie*)

Professeur Bernard FORTIER

3ème sous-section : (*Maladies infectieuses - maladies tropicales*)

Professeur Philippe CANTON - Professeur Alain GERARD - Professeur Thierry MAY

46ème Section : SANTÉ PUBLIQUE

1ère sous-section : (*Epidémiologie, économie de la santé et prévention*)

Professeur Jean-Pierre DESCHAMPS - Professeur Philippe HARTEMANN

Professeur Serge BRIANÇON - Professeur Francis GUILLEMIN

2ème sous-section : (*Médecine du travail et des risques professionnels*)

Professeur Guy PETIET

3ème sous-section : (*Médecine légale*)

Professeur Henry COUDANE

4ème sous-section (*Biostatistiques et informatique médicale*)

Professeur Bernard LEGRAS - Professeur François KOHLER

47ème Section : HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE, TRANSFUSION, CANCÉROLOGIE ET GÉNÉTIQUE

1ère sous-section : (*Hématologie*)

Professeur Christian JANOT - Professeur Thomas LECOMPTE - Professeur Pierre BORDIGONI -

Professeur Pierre LEDERLIN

(*Génie biologique et médical*)

Professeur J.François STOLTZ

2ème sous-section : (*Cancérologie*)

Professeur François GUILLEMIN - Professeur Thierry CONROY

(*Radiothérapie*)

Professeur Pierre BEY

3ème sous-section : (*Immunologie*)

Professeur Gilbert FAURE - Professeur Marie-Christine BENE

4ème sous-section : (*génétiq*ue)

Professeur Philippe JONVEAUX

48ème Section : ANESTHÉSIOLOGIE, PHARMACOLOGIE, RÉANIMATION ET THÉRAPEUTIQUE

1ère sous-section : (*Anesthésiologie et réanimation chirurgicale*)

Professeur Marie-Claire LAXENAIRE - Professeur Claude MEISTELMAN - Professeur Dan LONGROIS

2ème sous-section : (*Réanimation médicale*)

Professeur Alain LARCAN - Professeur Henri LAMBERT - Professeur Nicolas DELORME

Professeur Pierre-Edouard BOLLAERT

3ème sous-section : (*Pharmacologie fondamentale, Pharmacologie clinique*)

Professeur René-Jean ROYER - Professeur Patrick NETTER - Professeur Pierre GILLET

4ème sous-section : (*Thérapeutique*)

Professeur François PAILLE - Professeur Gérard GAY - Professeur Faiez ZANNAD

49ème Section : PATHOLOGIE NERVEUSE, PATHOLOGIE MENTALE et RÉÉDUCATION

1ère sous-section : (*Neurologie*)

Professeur Michel WEBER - Professeur Gérard BARROCHE - Professeur Hervé VESPIGNANI

2ème sous-section : (*Neurochirurgie*)

Professeur Henri HEPNER - Professeur Jean-Claude MARCHAL - Professeur Jean AUQUE

3ème sous-section : (*Psychiatrie d'adultes*)

Professeur Jean-Pierre KAHN

4ème sous-section : (*Pédopsychiatrie*)

Professeur Colette VIDAILHET - Professeur Daniel SIBERTIN-BLANC

5ème sous-section : (*Médecine physique et de réadaptation*)

Professeur Jean-Marie ANDRE

50ème Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE et CHIRURGIE PLASTIQUE

1ère sous-section : (*Rhumatologie*)

Professeur Jacques POUREL - Professeur Isabelle VALCKENAERE

2ème sous-section : (*Chirurgie orthopédique et traumatologique*)

Professeur Daniel SCHMITT - Professeur Jean-Pierre DELAGOUTTE - Professeur Daniel MOLE

Professeur Didier MAINARD

3ème sous-section : (*Dermato-vénéréologie*)

Professeur Jean-Luc SCHMUTZ

4ème sous-section : (*Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique*)

Professeur Michel MERLE - Professeur François DAP

51ème Section : PATHOLOGIE CARDIO-PULMONAIRE et VASCULAIRE

1ère sous-section : (*Pneumologie*)

Professeur Daniel ANTHOINE - Professeur Jean-Marie POLU - Professeur Yves MARTINET

Professeur Jean-François CHABOT

2ème sous-section : (*Cardiologie et maladies vasculaires*)

Professeur Etienne ALIOT - Professeur Nicolas DANCHIN - Professeur Yves JUILLIERE - Professeur Nicolas SADOUL

3ème sous-section : (*Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire*)

Professeur Pierre MATHIEU - Professeur Jacques BORRELLY - Professeur Jean-Pierre VILLEMOT

Professeur Jean-Pierre CARTEAUX

4ème sous-section : (*Chirurgie vasculaire*)

Professeur Gérard FIEVE

52ème Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF et URINAIRE

1ère sous-section : (*Hépatologie, gastro-entérologie*)

Professeur Pierre GAUCHER - Professeur Marc-André BIGARD

Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI

2ème sous-section : (*Chirurgie digestive*)

3ème sous-section : (*Néphrologie*)

Professeur Michèle KESSLER - Professeur Dominique HESTIN (Mme)

4ème sous-section : (*Urologie*)

Professeur Philippe MANGIN - Professeur Jacques HUBERT

**53ème Section : MÉDECINE INTERNE et CHIRURGIE GÉNÉRALE
MÉDECINE ET CHIRURGIE EXPÉRIMENTALE**

1ère sous-section : (*Médecine interne*)

Professeur Gilbert THIBAUT - Professeur Francis PENIN

Professeur Denise MONERET-VAUTRIN

Professeur Jean DE KORWIN KROKOWSKI - Professeur Pierre KAMINSKY

2ème sous-section : (*Chirurgie générale*)

Professeur Patrick BOISSEL - Professeur Laurent BRESLER

**54ème Section : PATHOLOGIE DE L'ENFANT, OBSTÉTRIQUE, SYSTÈME ENDOCRINIEN
REPRODUCTION ET DÉVELOPPEMENT**

1ère sous-section : (*Pédiatrie*)

Professeur Paul VERT - Professeur Danièle SOMMELET - Professeur Michel VIDAILHET - Professeur Pierre MONIN
Professeur Jean-Michel HASCOET - Professeur Pascal CHASTAGNER

2ème sous-section : (*Chirurgie infantile*)

Professeur Michel SCHMITT - Professeur Gilles DAUTEL

3ème sous-section : (*Gynécologie et obstétrique*)

Professeur Michel SCHWEITZER - Professeur Jean-Louis BOUTROY

Professeur Philippe JUDLIN - Professeur Patricia BARBARINO

4ème sous-section : (*Endocrinologie et maladies métaboliques*)

Professeur Jacques LECLERE - Professeur Pierre DROUIN - Professeur Georges WERYHA

5ème sous-section : (*Biologie du développement et de la reproduction*)

55ème Section : SPÉCIALITÉS MÉDICO-CHIRURGICALES

1ère sous-section : (*Oto-rhino-laryngologie*)

Professeur Claude SIMON - Professeur Roger JANKOWSKI

2ème sous-section : (*Ophthalmologie*)

Professeur Antoine RASPILLER - Professeur Jean-Luc GEORGE - Professeur Jean-Paul BERROD

3ème sous-section : (*Stomatologie et chirurgie maxillo-faciale*)

Professeur Michel STRICKER - Professeur Jean-François CHASSAGNE

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

27ème section : INFORMATIQUE

Professeur Jean-Pierre MUSSE

64ème Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Professeur Daniel BURNEL

=====

PROFESSEUR ASSOCIÉ

Hygiène et santé publique

Professeur Roland SCHULZE-ROBBECKE

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

42ème Section : SCIENCES MORPHOLOGIQUES

1ère sous-section : (*Anatomie*)

Docteur Bruno GRIGNON

2ème sous-section : (*Histologie, Embryologie, cytogénétique*)

Docteur Jean-Louis CORDONNIER - Docteur Edouard BARRAT - Docteur Jean-Claude GUEDENET

Docteur Françoise TOUATI - Docteur Chantal KOHLER

3ème sous-section : (*Anatomie et cytologie pathologiques*)

Docteur Yves GRIGNON - Docteur Béatrice MARIE

43ème Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1ère sous-section : (*Biophysique et traitement de l'image*)

Docteur Marie-Hélène LAURENS - Docteur Jean-Claude MAYER

Docteur Pierre THOUVENOT - Docteur Jean-Marie ESCANYE - Docteur Amar NAOUN

44ème Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1ère sous-section : (*Biochimie et biologie moléculaire*)

Docteur Marie-André GELOT - Docteur Xavier HERBEUVAL - Docteur Jean STRACZEK

Docteur Sophie FREMONT - Docteur Isabelle GASTIN - Dr Bernard NAMOUR

2ème sous-section : (*Physiologie*)

Docteur Gérard ETHEVENOT - Docteur Nicole LEMAU de TALANCE - Christian BEYAERT

45ème Section : MICROBIOLOGIE ET MALADIES TRANSMISSIBLES

1ère sous-section : (*Bactériologie, Virologie-Hygiène*)

Docteur Francine MORY - Docteur Michèle WEBER - Docteur Christine LION

Docteur Michèle DAILLOUX

2ème sous-section : (*Parasitologie et mycologie*)

Docteur Marie-France BIAVA - Docteur Nelly CONTET-AUDONNEAU

46ème Section : SANTÉ PUBLIQUE

1ère sous-section : (*Epidémiologie, économie de la santé et prévention*)

47ème Section : HÉMATOLOGIE, CANCÉROLOGIE, IMMUNOLOGIE ET GÉNÉTIQUE

1ère sous-section : (*Hématologie*)

Docteur Jean-Claude HUMBERT - Docteur François SCHOONEMAN

3ème sous-section : (*Immunologie*)

Docteur Marie-Nathalie SARDA

4ème sous-section : (*Génétique*)

48ème Section : ANESTHÉSIOLOGIE, PHARMACOLOGIE, RÉANIMATION ET THÉRAPEUTIQUE

1ère sous-section : (*Anesthésiologie et réanimation chirurgicale*)

Docteur Jacqueline HELMER - Docteur Gérard AUDIBERT

3ème sous-section : (*Pharmacologie fondamentale - Pharmacologie clinique*)

Docteur Françoise LAPICQUE - Docteur Marie-José ROYER-MORROT

Docteur Damien LOEUILLE

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

19ème section : SOCIOLOGIE, DÉMOGRAPHIE

Madame Michèle BAUMANN.

32ème section : CHIMIE ORGANIQUE, MINÉRALE, INDUSTRIELLE

Monsieur Jean-Claude RAFT

40ème section : SCIENCES DU MÉDICAMENT

Monsieur Jean-Yves JOUZEAU

60ème section : MÉCANIQUE, GÉNIE MÉCANIQUE ET GÉNIE CIVILE
Monsieur Alain DURAND

64ème section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE
Madame Marie-Odile PERRIN - Mademoiselle Marie-Claire LANHERS

65ème section : BIOLOGIE CELLULAIRE
Mademoiselle Françoise DREYFUSS - Monsieur Jean-Louis GELLY - Madame Anne GERARD
Madame Ketsia HESS - Monsieur Pierre TANKOSIC - Monsieur Hervé MEMBRE

67ème section : BIOLOGIE DES POPULATIONS ET ÉCOLOGIE
Madame Nadine MUSSE

68ème section : BIOLOGIE DES ORGANISMES
Madame Tao XU-JIANG

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS
Médecine Générale
Docteur Gilbert ALIN
Docteur Louis FRANCO

=====

PROFESSEURS ÉMÉRITES

Professeur Georges GRIGNON - Professeur Claude PERRIN
Professeur Jean PREVOT - Professeur Michel MANCIAUX - Professeur Jean-Pierre GRILLIAT
Professeur Michel PIERSON - Professeur Alain GAUCHER - Professeur Michel BOULANGE
Professeur Alain LARCAN - Professeur Michel DUC - Professeur Michel WAYOFF

=====

DOCTEURS HONORIS CAUSA

Professeur Norman SHUMWAY (1972)
Université de Stanford, Californie (U.S.A)
Professeur Paul MICHIELSEN (1979)
Université Catholique, Louvain (Belgique)
Professeur Charles A. BERRY (1982)
Centre de Médecine Préventive, Houston (U.S.A)
Professeur Pierre-Marie GALETTI (1982)
Brown University, Providence (U.S.A)
Professeur Mamish Nisbet MUNRO (1982)
Massachusetts Institute of Technology (U.S.A)
Professeur Mildred T. STAHLMAN (1982)
Wanderbilt University, Nashville (U.S.A)
Professeur Harry J. BUNCKE (1989)
Université de Californie, San Francisco (U.S.A)
Professeur Théodore H. SCHIEBLER (1989)
Institut d'Anatomie de Würzburg (R.F.A)
Professeur Maria DELIVORIA-PAPADOPOULOS (1996)
Université de Pennsylvanie (U.S.A)

Professeur Mashaki KASHIWARA (1996)
Research Institute for Mathematical Sciences de Kyoto (JAPON)
Professeur Ralph GRÄSBECK (1996)
Université d'Helsinki (FINLANDE)
Professeur James STEICHEN (1997)
Université d'Indianapolis (U.S.A)
Professeur Duong Quang TRUNG (1997)
*Centre Universitaire de Formation et de Perfectionnement des
Professionnels de Santé d'Hô Chi Minh-Ville (VIÊTNAM)*

Au Président du jury,

Monsieur le Professeur Yves MARTINET

Professeur de Pneumologie

Vous nous avez fait l'honneur de nous proposer le sujet de cette thèse et d'accepter la présidence de ce jury.

Veillez trouver ici, le témoignage de notre gratitude.

Aux membres du jury,

Monsieur le Professeur Daniel ANTHOINE

Professeur de Pneumologie

Officier dans l'ordre des Palmes Académiques

Nous vous remercions de nous faire l'honneur de juger notre travail.

Qu'il nous soit permis de vous exprimer notre profonde admiration et notre grand respect.

Monsieur le Professeur Jacques BORRELLY

Professeur de Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire

Vous nous faites l'honneur de juger ce travail.

Veillez trouver ici l'expression de notre reconnaissance et de notre profond respect.

Monsieur le Professeur Jean-Michel VIGNAUD

Professeur d'Anatomie et Cytologie Pathologiques

Vous nous avez fait l'honneur de guider ce travail et d'accepter de le juger.

Veillez trouver ici l'expression de notre respectueuse gratitude.

A NOS MAITRES D'INTERNAT,

A Monsieur le Professeur CRANCE

A Monsieur le Professeur DELORME

A Monsieur le Professeur HAOUZI

A Madame le Professeur MONERET-VAUTRIN

A Monsieur le Professeur POLU

A Monsieur le Professeur THIBAUT

A Monsieur le Docteur DAVID

A Madame le Docteur GENERO-GYGAX

A Monsieur le Docteur MERKLING

A TOUT LE PERSONNEL HOSPITALIER

A mes parents pour leur soutien durant toutes mes études, en témoignage
de ma profonde reconnaissance et de mon affection

A Céline et Antonin, avec tout mon amour et ma plus grande tendresse

A Philippe pour sa générosité et sa confiance, vers de nouveaux horizons

A l'ensemble de ma famille toujours présente

A mes amis

Je dédie cette thèse

SERMENT

"Au moment d'être admis à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité. J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçu à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré et méprisé si j'y manque".

Table des matières :

<i>Glossaire des abréviations</i>	15
<i>Répertoire des tables et illustrations</i>	16
INTRODUCTION	17
GENERALITES à propos des tumeurs neuroendocrines bronchopulmonaires	20
I. Carcinogénèse et biologie cellulaire des tumeurs carcinoïdes	21
II. Classification histologique des tumeurs neuroendocrines pulmonaires	23
1) Carcinoïdes typiques	24
2) Carcinoïdes atypiques	25
3) Carcinomes neuroendocrines à grandes cellules	25
4) Carcinomes à petites cellules	27
III. Epidémiologie des tumeurs neuroendocrines bronchopulmonaires	33
IV. Diagnostic des tumeurs carcinoïdes et carcinomes neuroendocrines à grandes cellules	35
1) Présentation clinique	35
2) Imagerie	36

3) Aspect endoscopique -----	36
V. Bilan d'extension des carcinoïdes et LCNE -----	38
VI. Traitements des carcinoïdes et LCNE -----	42
1) Chirurgie -----	42
2) Chimiothérapie et radiothérapie -----	42
3) Autres traitements médicaux -----	43
VII. Diagnostic, bilan d'extension et traitements des carcinomes à petites cellules -----	44
1) Clinique -----	45
a) Manifestations liées au site tumoral primitif -----	46
b) Manifestations métastatiques -----	46
c) Manifestations systémiques -----	47
2) Diagnostic -----	48
3) Evaluation de l'extension -----	49
4) Traitements -----	51
a) Formes localisées -----	51
b) Formes diffuses -----	52
VIII. Evolution des tumeurs neuroendocrines bronchopulmonaires -----	52
POPULATION ETUDIEE ET METHODES -----	56

RESULTATS	60
1) Distribution de la population	61
2) Age moyen	63
3) Tabagisme	63
4) Profession	66
5) Circonstances cliniques de découverte	66
6) Présence d'un syndrome carcinoïde	69
7) Aspect radiographique	69
8) Localisation	76
9) Examen ayant conduit au diagnostic histologique	76
10) Classification TNM	81
11) Traitement réalisé	82
12) Evolution métastatique	88
13) Survies	91
DISCUSSION	94
CONCLUSIONS	102
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	105

GLOSSAIRE DES ABREVIATIONS :

Ac : Anticorps

CA : Carcinoïde atypique

CT : Carcinoïde typique

CBPC : Carcinome bronchopulmonaire à petites cellules

CBNPC : Carcinome bronchopulmonaire non à petites cellules

HPF : High-power fields (*terminologie Anglo-saxonne*)

LCNE : Carcinome neuroendocrine à grandes cellules

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

TNM : Tumor-Node-Metastasis (*terminologie Anglo-saxonne*)

REPertoire des tables et illustrations :

Table 1 : Aspects anatomopathologiques des tumeurs neuroendocrines bronchopulmonaires -----	28
Table 2 : Extension métastatique des tumeurs carcinoïdes bronchiques, selon la littérature -----	41
Table 3 : Survie à 10 ans des tumeurs carcinoïdes bronchiques d'après la littérature -----	54
Table 4 : Synthèse des différentes présentations anatomocliniques des tumeurs neuroendocrines bronchopulmonaires -----	55
Table 5 : Récapitulatif des patients non opérés -----	85
 Graphique 1 : Survie globale de la population étudiée -----	92
Graphique 2 : Survies comparées des carcinoïdes typiques, atypiques et LCNE de notre étude -----	93
Graphique 3 : Comparaison entre les survies retrouvées dans notre série et celles d'après Travis et al. -----	101
 Vues macroscopiques de tumeurs carcinoïdes -----	29
Vues anatomopathologiques de CT et CA -----	30
Vues anatomopathologiques de LCNE et carcinome à petites cellules -----	31
Vues anatomopathologiques complémentaires (immunomarquage) -----	32
 Radiographie thoracique (1) -----	72
Radiographie thoracique (2) -----	73
Tomodensitométrie thoracique (1) -----	74
Tomodensitométrie thoracique (2) -----	75

INTRODUCTION

Parmi les différents types histologiques de cancer du poumon, les tumeurs carcinoïdes occupent une place marginale, ne représentant que 2 % de l'ensemble des tumeurs bronchopulmonaires primitives [1,2].

Les carcinoïdes bronchiques ont été décrits pour la première fois par Hamperl il y a 60 ans [3], 40 ans après leur individualisation autopsique iléale distale par Lubarsch [4]. Le terme même de « Karzinoide » a été utilisé initialement par Oberndorfer en 1907 pour décrire des tumeurs ressemblant à des adénocarcinomes mais de présentation moins agressive [5].

Sur le plan anatomopathologique, les tumeurs carcinoïdes appartiennent aux tumeurs neuroendocrines pulmonaires. Ces dernières regroupent des affections très diverses dans leur présentation, mais aussi et surtout, dans leur pronostic, depuis les carcinoïdes typiques, de bas grade de malignité, atypiques d'agressivité intermédiaire, jusqu'aux carcinomes neuroendocrines à grandes cellules et aux carcinomes à petites cellules de haut grade de malignité.

L'individualisation des carcinoïdes atypiques dans la classification des tumeurs neuroendocrines revient à Arrigoni et al. de la Mayo Clinic en 1972 [6]. Ensuite, la classification de Gould apparue en 1983 [7], fut très utilisée, plutôt que la classification internationale émanant de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) de 1967 [8], révisée en 1981 [9]. En fait, le principal écueil concernant les tumeurs carcinoïdes résidait en leur classification, très dépendante des habitudes locales consensuelles et non de référence internationale. Seuls les carcinomes à

petites cellules faisaient l'objet d'une reconnaissance anatomopathologique sans ambiguïté, s'intégrant dans la classification internationale de l'OMS de 1981.

Les progrès dans la connaissance des tumeurs neuroendocrines et de leur prise en charge, plaident en faveur de la réactualisation de leur classification, individualisant une nouvelle catégorie, les carcinomes neuroendocrines à grandes cellules, et introduisant des critères de différenciation plus stricts entre carcinoïdes typiques et atypiques. Les travaux de Travis furent ainsi déterminants et, à l'origine de la nouvelle classification de l'OMS de 1999 [10,11]. Celle-ci paraît plus adaptée et surtout, est redevenue la classification de référence internationale, devant être utilisée par tous.

Mais cette nouvelle classification correspond-elle vraiment à des entités cliniques rencontrées à l'échelon local ?

Permet-elle une meilleure prise en charge des patients ?

Donne-t-elle une bonne évaluation pronostique, susceptible de répondre en partie aux interrogations légitimes des patients concernant leur devenir ?

Notre étude rétrospective d'une série de tumeurs neuroendocrines bronchopulmonaires prises en charge au CHU de Nancy depuis 1989, revue à la lumière de la classification de l'OMS de 1999 et volontairement limitée aux tumeurs carcinoïdes typiques et atypiques ainsi qu'aux carcinomes neuroendocrines à grandes cellules, tente de répondre à ces questions.

Généralités à propos des tumeurs neuroendocrines bronchopulmonaires

I. CARCINOGENESE ET BIOLOGIE CELLULAIRE DES TUMEURS

CARCINOÏDES BRONCHOPULMONAIRES :

Selon les hypothèses actuelles, les cellules tumorales neuroendocrines pulmonaires semblent être issues d'une cellule épithéliale bronchique totipotente [12,13], et non d'origine neuroectodermique, commune aux cellules APUD (Amine Precursor Uptake Decarboxylase) décrite par Pearse [14].

Dans un poumon normal, il existe un contingent de cellules neuroendocrines. La signification fonctionnelle précise de ces cellules n'est pas encore élucidée. Elles semblent néanmoins impliquées dans le contrôle du tonus musculaire bronchique et dans la régulation paracrine de la prolifération des cellules épithéliales respiratoires [15]. Les cellules endocrines pulmonaires, aussi appelées cellules de Feyrter ou de Kulchitsky [16,17], sont caractérisées sur le plan histochimique par leur avidité pour les grains argentiques (cellules argyrophiles) lors de la coloration de Grimelius.

D'un point de vue ultrastructural, ces cellules contiennent des grains neurosécrétoires. C'est d'ailleurs de cette ressemblance avec les vésicules présynaptiques nerveuses que provient leur appellation de cellules neuroendocrines.

Les granules neurosécrétoires peuvent être composés d'une grande variété d'hormones peptidiques et d'amines. Il peut s'agir de sérotonine, synthétisée à

partir du 5-hydroxytryptophane par décarboxylation enzymatique, et métabolisée

par la monoamine-oxydase en acide 5-hydroxy indolacétique (5-HIAA) excrété dans les urines [18], mais aussi d'ACTH [19], d'histamine [18], de dopamine [20], de substance P [21], de neurotensine [22], de prostaglandines [23], de kallicréine [24].

La différenciation neuroendocrine de ces cellules est aujourd'hui communément identifiée par l'immunohistochimie. Il s'agit alors de mettre en évidence la reconnaissance d'anticorps dirigés contre les produits de sécrétion eux-mêmes (Gastrine Releasing Product, bombésine, ACTH), ou contre les composants matriciels des granules de sécrétion (Chromogranine A, synaptophysine, Leu 7), ou encore contre les épitopes structuraux (neurofilaments, N-Cam) et cytoplasmiques (PGP 9.5, Neuron-Specific Enolase) des cellules nerveuses [15].

La population de cellules neuroendocrines peut être l'objet de nombreuses transformations pathologiques, depuis l'hyperplasie (Tumorlet *) secondaire à une hypoxie ou à une inflammation chronique, jusqu'au développement d'une néoplasie pulmonaire endocrine. Les mécanismes de cette carcinogenèse sont encore mal connus.

**Nomenclature anglo-saxonne.*

II. CLASSIFICATION

DES TUMEURS NEUROENDOCRINES BRONCHOPULMONAIRES :

La première classification internationale des tumeurs bronchopulmonaires a été proposée en 1967 par l'Organisation Mondiale de la Santé [8]. Elle a été une première fois révisée en 1981 [9] avant d'être une nouvelle fois remaniée en 1999 [11] à la lumière des progrès réalisés dans la connaissance des tumeurs pulmonaires et pleurales.

En 1988, un changement majeur par rapport à la classification de 1981 avait été amené par l'Association Internationale de Recherche sur le Cancer du poumon, en subdivisant la classification des cancers pulmonaires à petites cellules [25]. Pour la classification des tumeurs carcinoïdes, celle proposée par Arrigoni MG et al. [6], puis celle de Gould VE et al. [7] étaient très utilisées avant la mise au point de Travis WD [10], à l'origine de la nouvelle classification de 1999 [11].

Dans la classification de l'OMS de 1981, les tumeurs neuroendocrines étaient divisées en 3 groupes :

- * carcinoïdes
- * carcinoïdes atypiques
- * cancer à petites cellules

Dans la classification de l'OMS en 1999, elles sont séparées en 4 groupes :
(cf Table 1)

- * carcinoïdes typiques
- * carcinoïdes atypiques
- * carcinomes neuroendocrines à grandes cellules
- * carcinomes à petites cellules.

1) Carcinoïdes typiques :

Les plus fréquents et habituellement à malignité de bas grade, ils sont classés en tumeurs centrales et endobronchiques, avec extension éventuelle en iceberg ou nodulaires intraparenchymateuses. Ce sont des tumeurs très vascularisées.

En microscopie optique, les caractères essentiels sont :

- l'aspect « endocrinoïde » et hypervascularisé
- la régularité des cellules au cytoplasme abondant granuleux, disposées en îlots, en palissades, en rosettes ou en travées
- la rareté des mitoses
- l'absence de nécrose.

La principale différence entre la classification d'Arrigoni et celle de l'OMS de 1999 tient au nombre de mitoses par 10 champs (=2mm²=10 HPF) à fort grossissement (Gx40) : moins de 5 dans le premier cas [6,7] et moins de 2 dans le second [10,11].

Un contingent de cellules fusiformes peut être présent au sein des tumeurs périphériques. Il existe parfois une métaplasie osseuse. L'immunohistochimie permet d'affirmer la nature épithéliale de la tumeur (cytokératine, antigène de

membrane épithéliale) et son caractère neuroendocrine (immunomarquages avec la chromogranine A, NSE, synaptophysine, Leu 7) [26,27].

2) Carcinoïdes atypiques :

Plus rares, ils sont de véritables carcinomes bronchiques avec une malignité de grade intermédiaire. Les critères morphologiques de malignité s'appuient sur l'irrégularité cellulaire, la présence d'atypies nucléaires et nucléolaires, l'existence de nécrose, et surtout un index mitotique élevé.

Là encore, les classifications d'Arrigoni, de Gould et de l'OMS diffèrent par le nombre de mitoses: entre 5 et 10 par 10 champs pour les deux premières [6,7] contre 2 à 10 pour la troisième [11].

Ce nombre de mitoses apparaît comme un marqueur essentiel [27].

Néanmoins, il est parfois très difficile de trancher entre carcinoïde à malignité de bas grade et celui de malignité intermédiaire [28], et d'autres index de malignité sont en cours de recherche.

3) Carcinomes neuroendocrines à grandes cellules (LCNE*) :

Ce sont des tumeurs rares, de haut grade, proches dans leur comportement évolutif des carcinomes à petites cellules [26,28,29].

Confondus pendant longtemps avec les carcinomes à petites cellules intermédiaires ou avec les carcinomes à grandes cellules, ils sont désormais

**Nomenclature anglo-saxonne.*

mieux individualisés depuis les travaux de Gould VE [7] et Travis WD [10,26], et l'utilisation plus fréquente de l'immunohistochimie.

En microscopie optique, leur aspect est bien distinct des carcinoïdes typiques ou atypiques, avec des cellules de grande taille, un bas rapport nucléocytoplasmique, la présence fréquente de nucléole, un index mitotique élevé supérieur à 10 par 10 champs, d'une moyenne de 70, et une nécrose constante [10,26,27]. Les caractères immunohistochimiques et ultrastructuraux des tumeurs neuroendocrines pulmonaires sont présents mais moins marqués [29,30].

Les cancers bronchiques non à petites cellules (CBNPC) à différenciation neuroendocrine constituent un groupe frontière difficile à classer. En effet dans 10 à 15% des CBNPC, il existe un contingent de cellules neuroendocrines détectable par immunohistochimie ou ultrastructure [7,31,32], mais l'aspect morphologique n'est pas celui d'une tumeur carcinoïde. En fait il s'agit d'un problème de définition, certains auteurs incluant ces tumeurs dans le groupe des tumeurs neuroendocrines pulmonaires [26]. La signification pathologique de cette différenciation neuroendocrine n'est pas vraiment établie mais semble être de mauvais pronostic, et les rares études de chimiosensibilité de ces tumeurs sont contradictoires [33,34]. Les carcinomes neuroendocrines à grandes cellules, quant à eux, sont beaucoup plus chimiosensibles que les carcinoïdes typiques et atypiques [96].

4) Cancer à petites cellules :

C'est une tumeur de haut grade de malignité, constituée de cellules de petite taille (inférieure au diamètre de 3 lymphocytes), comportant peu de cytoplasme, à noyau homogène, à chromatine finement poussiéreuse. Le nucléole est souvent absent. La nécrose est fréquente, sous forme de larges plages. L'index mitotique est élevé, supérieur à 10 par 10 champs, en moyenne aux alentours de 80 [25,26]. Sur le plan immunohistochimique, ces tumeurs expriment les marqueurs neuroendocrines : chromogranine A (60 %), NSE (60 %), Leu7 (40 %), synaptophysine (5 %).

Enfin, en microscopie électronique, on retrouve de rares grains neurosécretoires signant une différenciation neuroendocrine. Leur petite taille uniforme (de 100 à 300 nm) et leur situation au niveau des prolongements cellulaires caractérisent le carcinome à petites cellules.

Table 1 : Aspects anatomopathologiques des tumeurs neuroendocrines bronchopulmonaires.

Carcinoïde Typique:

- Tumeur avec une morphologie carcinoïde.
- Moins de 2 mitoses par 2 mm²(10 HPF), et sans plage de nécrose.

Carcinoïde Atypique:

- Tumeur avec une morphologie carcinoïde.
- De 2 à 10 mitoses par 2 mm²(10 HPF) ou nécrose (souvent ponctuelle).

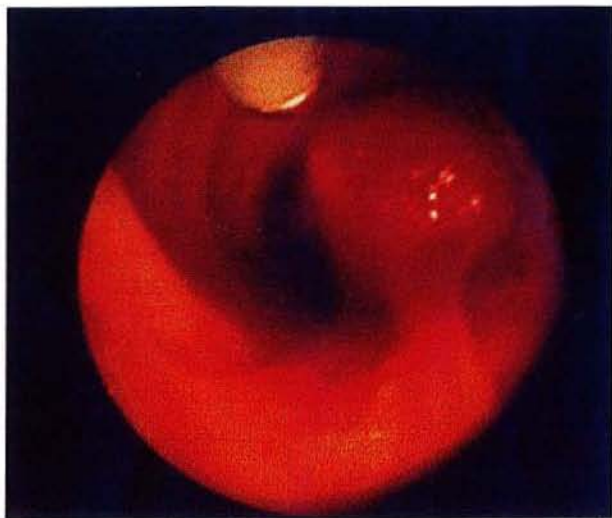
Carcinome neuroendocrine à grandes cellules (LCNE):

- Tumeur avec une morphologie neuroendocrine (avec une disposition en îlots, en palissades, en rosettes, ou trabéculaire).
- Index mitotique élevé avec plus de 11 mitoses par 2 mm² (10 HPF), 70 mitoses par 2 mm² en moyenne
- Nécrose (souvent en larges plages).
- Caractéristiques cytologiques spécifiques : large taille cellulaire, bas rapport nucléo-cytoplasmique, chromatine vésiculaire ou fine,
- Nucléole fréquent.
- Granules neuroendocrines visibles en microscopie électronique ou étude immuno-histochimique positive à un ou plusieurs marqueurs neuroendocrines.

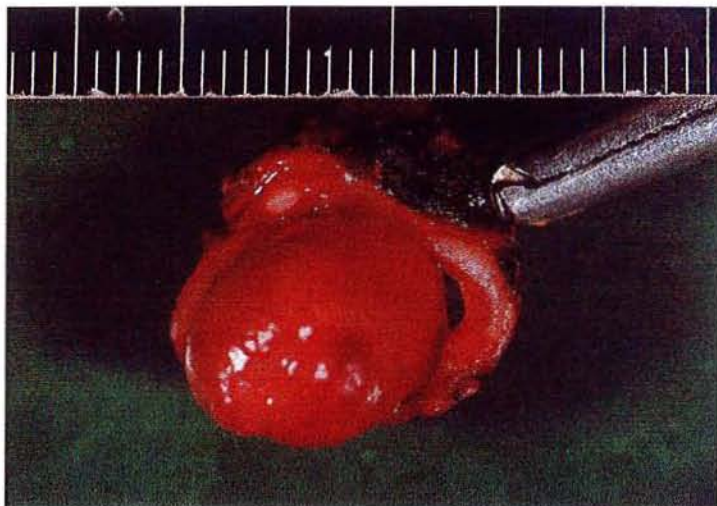
Carcinome à petites cellules:

- Cellules de petite taille (généralement inférieure au diamètre de trois petits lymphocytes).
 - Cytoplasme presque absent. Chromatine nucléaire finement granuleuse,
 - Nucléole absent ou de très petite taille.
 - Index mitotique élevé avec plus de 11 mitoses par 2 mm² (10 HPF), 80 mitoses par 2 mm² en moyenne.
 - Nécrose fréquente, souvent en larges zones.
-

Vues macroscopiques de tumeurs carcinoïdes :

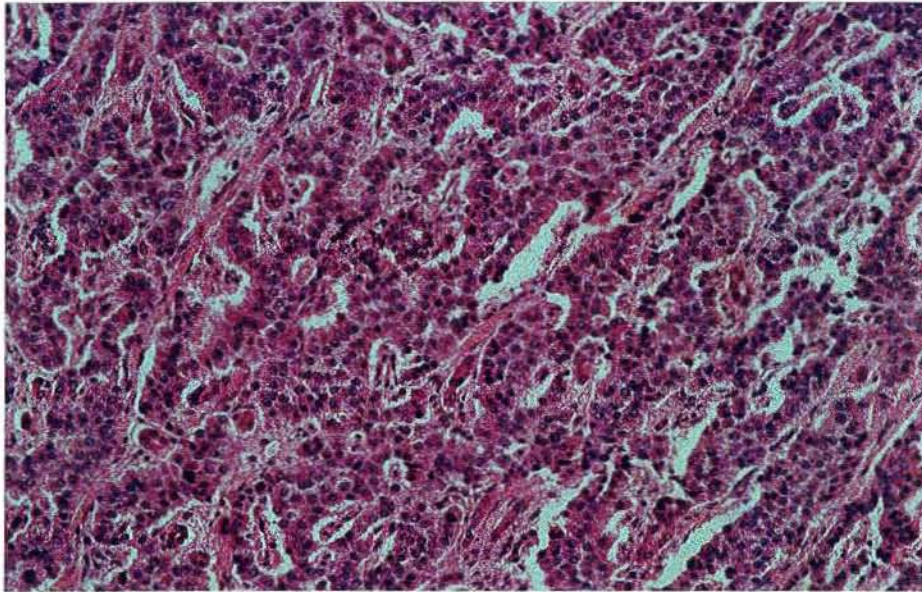


Vue fibroscopique

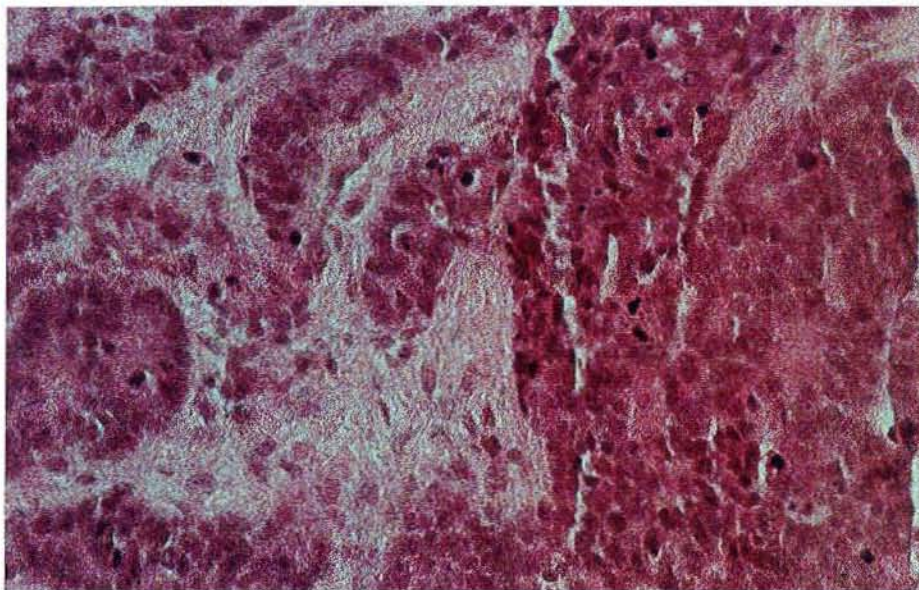


Vue après exérèse

Vues anatomopathologiques de tumeurs carcinoïdes :

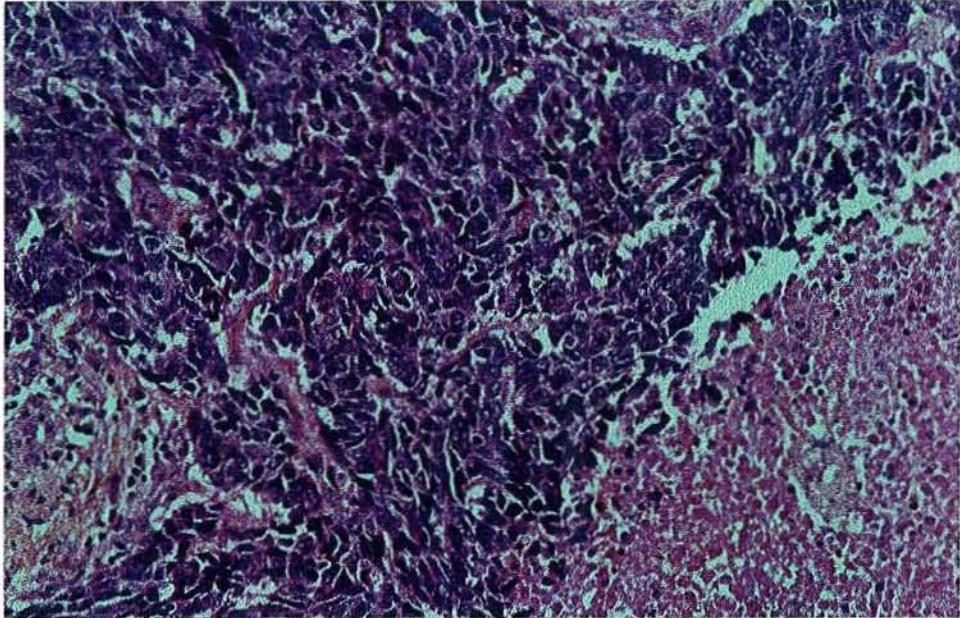


Tumeur carcinoïde typique (HES, x560)

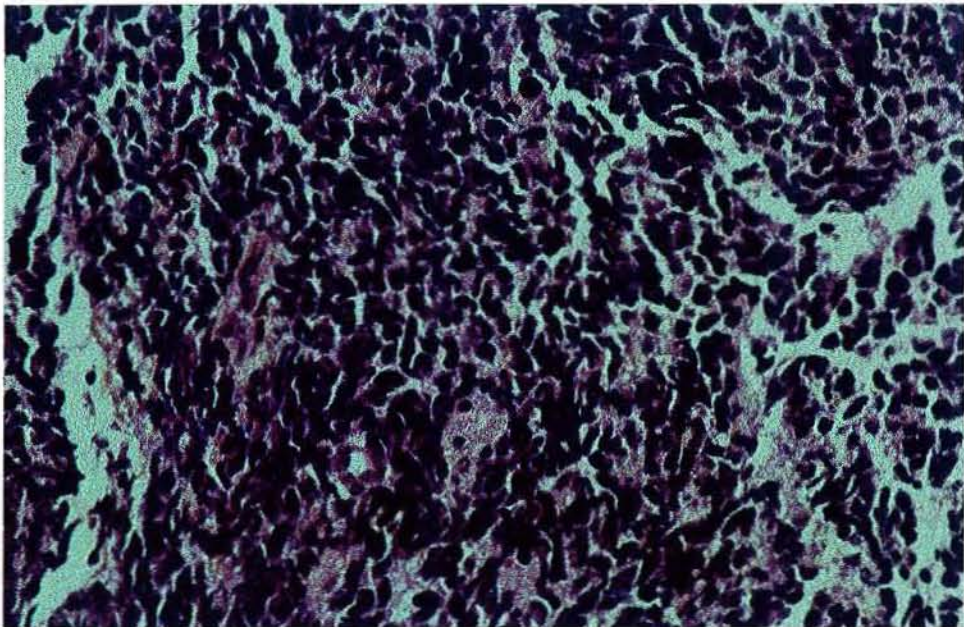


Tumeur carcinoïde atypique (HES, x560)

Vues anatomopathologiques de LCNE
et carcinome à petites cellules :

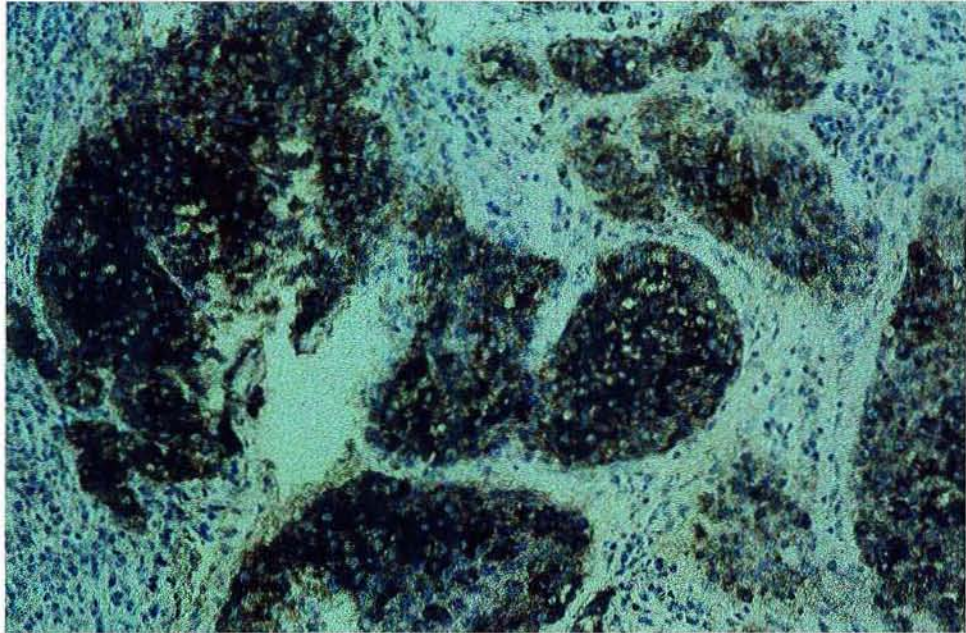


Carcinome neuroendocrine à grandes cellules (HES, x560)

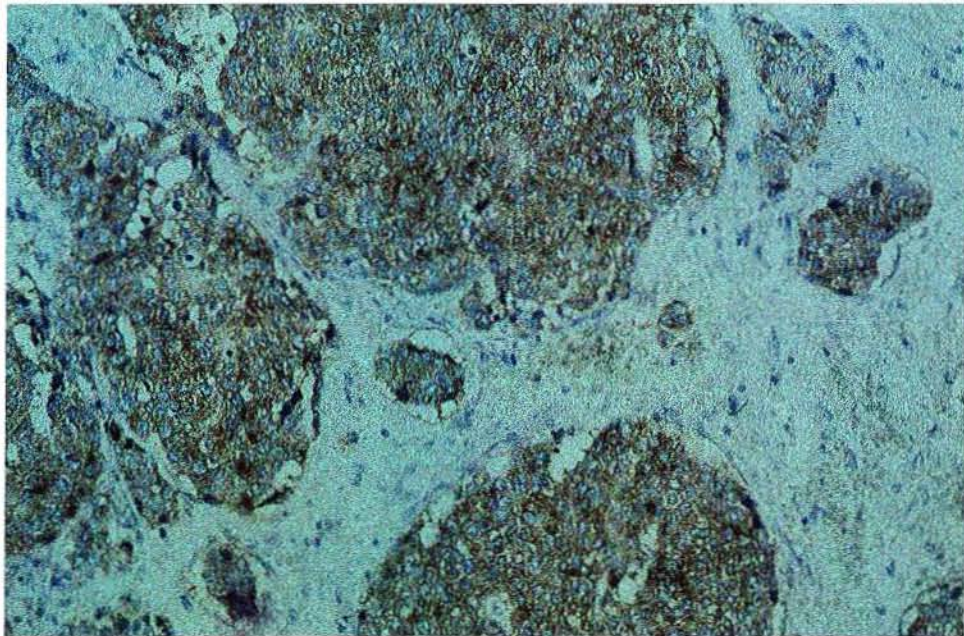


Carcinome à petites cellules (HES, x560)

Vues anatomopathologiques complémentaires
(immuno-histochimie) :



Immunomarquage à la chromogranine A (LCNE)



Immunomarquage à la synaptophysine (LCNE)

III. EPIDEMIOLOGIE

DES TUMEURS NEUROENDOCRINES PULMONAIRES :

Les tumeurs neuroendocrines pulmonaires, carcinomes à petites cellules exclus, sont des tumeurs rares. Elles représentent 1 à 2 % [1,2,35] des tumeurs bronchopulmonaires et 12 à 15 % de l'ensemble des tumeurs carcinoïdes [36]. En revanche, les tumeurs carcinoïdes bronchopulmonaires représentent la néoplasie pulmonaire primitive la plus fréquente chez l'enfant et l'adolescent [37,38].

L'incidence globale des tumeurs carcinoïdes est selon les différentes études de 1 à 8,4 cas pour 100 000 personnes [39,40,41].

Les tumeurs carcinoïdes sont intégrées à une néoplasie endocrine multiple de type 1 (atteinte possible des parathyroïdes, hypophyse et pancréas) dans 10% des cas selon la littérature [42], mais celle-ci ne comptabilise que des carcinoïdes digestifs.

Les carcinomes à petites cellules sont, quant à eux, beaucoup plus fréquents puisqu'ils représentent 20 à 25% des tumeurs bronchopulmonaires [43,44].

Si le rôle majeur du tabac est clairement établi pour les carcinomes à petites cellules et neuroendocrines à grandes cellules [44,45], probable pour les

carcinoïdes atypiques, à ce jour, aucun facteur environnemental ou tabagique ne peut être retenu pour les carcinoïdes typiques [4,39,46,47].

En ce qui concerne les tumeurs carcinoïdes, le sexe ratio est équilibré [46,48,49], avec même une légère prédominance féminine pour les carcinoïdes typiques [45].

Pour les carcinomes neuroendocrines à grandes cellules et carcinomes à petites cellules, ils touchent beaucoup plus volontiers la population masculine (dans 80 à 90 % des cas) que la population féminine [44,45]. Le sexe féminin apparaît même dans certaines études comme un facteur pronostique favorable pour les cancers à petites cellules [50,51]. Toutefois, l'augmentation sensible du tabagisme féminin fera très probablement diminuer ce sexe-ratio et annulera cette dernière constatation dans les décennies à venir.

L'âge moyen, lors du diagnostic est de 50 ans pour les tumeurs carcinoïdes typiques [2,52,53], 60 ans pour les atypiques, LCNE et carcinomes à petites cellules [44,54,55].

IV. DIAGNOSTIC DES TUMEURS CARCINOÏDES

ET LCNE :

1) Présentation clinique :

Comme pour toute tumeur bronchique, la symptomatologie clinique amenant à la découverte d'une tumeur neuroendocrine pulmonaire est variée. Ainsi, il peut s'agir d'une toux chronique, d'hémoptyxies, de pneumopathies à répétition dans un même territoire, ou encore d'une découverte fortuite sur une radiographie thoracique systématique [1,6,48,52,56-58].

Un syndrome carcinoïde est rarement révélateur de l'affection.

Celui-ci est caractérisé par l'apparition de flushs cutanés, de diarrhées et parfois de sibilances ou d'une valvulopathie cardiaque [59,60]. Ces symptômes résultent de l'interaction synergique entre les métabolites de la 5-hydroxytryptamine, kinines et prostaglandines produites par la tumeur et distribuées dans la circulation systémique. Au début de l'évolution, ces signes sont généralement intermittents, volontiers déclenchés par le stress, l'ingestion d'alcool ou encore l'injection de catécholamines [61].

Ce syndrome est souvent associé à une dissémination métastatique de la maladie, en général hépatique. La pathologie cardiaque liée au syndrome carcinoïde est dans la plupart des cas une manifestation tardive et la conséquence d'un taux élevé et constant d'amines circulantes [62].

Les données de la littérature attribuent à ce syndrome carcinoïde une fréquence inférieure à 5 % des cas de tumeurs carcinoïdes [1,48,56].

Les formes endocriniennes avec sécrétion ectopique d'ACTH à l'origine d'un syndrome de Cushing, ou encore d'hormone de croissance responsable d'une acromégalie sont encore plus exceptionnelles [19,63,64]. Moins de 1 % des cas de syndrome de Cushing est imputable aux tumeurs carcinoïdes [65]. Cette sécrétion ectopique d'ACTH semble être le fait de tumeurs plus agressives [66].

2) Imagerie :

L'imagerie par radiographie ou tomodensitométrie thoracique peut objectiver soit un processus tissulaire périphérique, soit, le plus souvent, une lésion proximale endobronchique parfois calcifiée [67,68]. Dans la grande majorité des cas il s'agit de formations nodulaires bien circonscrites avec une composante endobronchique [69]. L'imagerie par résonance magnétique n'apporte une aide diagnostique que dans les cas de petites tumeurs carcinoïdes proches des vaisseaux [70]. Enfin, la scintigraphie aux analogues de la somatostatine marqués (Octréoscan) peut être intéressante pour localiser des petites tumeurs, en particulier dans les formes endocriniennes [71].

Mais l'aspect radiologique n'est absolument pas spécifique d'un type histologique [69].

3) Aspect endoscopique :

L'endoscopie trachéo-bronchique révèle dans les formes classiques, un bourgeon tumoral endobronchique proximal, de couleur jaune pâle à rouge vif, selon son degré de vascularisation. Le plus souvent, il est rouge cerise, fortement vascularisé et hémorragique [1,48,56].

Par convention, on oppose les tumeurs centrales aux périphériques. Les premières, sont facilement accessibles par la trachéo-bronchoskopie et obstruent une grosse voie aérienne, depuis la trachée jusqu'aux bronches segmentaires [72]. Les secondes ne sont pas visibles en fibroscopie bronchique, occupant les parties les plus distales de l'arbre bronchique, au delà des sous-segmentaires lobaires [29].

Le pourcentage de tumeurs carcinoïdes en situation périphérique, varie de 16 à 40 % [48,73]. Les carcinoïdes centraux sont généralement de plus grande taille que les périphériques (3,1 contre 2,4 cm de diamètre en moyenne, [73]). Mais, les carcinoïdes atypiques se révèlent être des tumeurs de diamètre supérieur à celui des carcinoïdes typiques (3,6 cm en moyenne contre 2,3 cm, [73]) et plus volontiers périphériques [54,55].

A ce stade des investigations, le diagnostic anatomopathologique de certitude peut ne pas être apporté par la biopsie endobronchique et il n'est parfois obtenu que par l'analyse de la pièce opératoire, lorsque l'intervention chirurgicale est possible. Sinon, la ponction transpariétale sous scanner des nodules périphériques [74,75] ou la médiastinobiopsie sont des alternatives diagnostiques possibles, mais, il faut souligner alors les difficultés d'analyses inhérentes aux dimensions restreintes des prélèvements. La confusion avec un carcinome à petites cellules ou un carcinome non à petites cellules est possible, en particulier lorsque les biopsies sont de très petite taille, jusqu'à 30 à 40 % des cas [48,76,77].

V. BILAN D'EXTENSION DES CARCINOÏDES

ET LCNE :

La classification des tumeurs neuroendocrines, carcinomes à petites cellules exclus, répond au système anatomique TNM (Tumor Node Metastasis) initié par Pierre Denoix après la seconde guerre mondiale [78] et réactualisé en 1997 par Mountain [79].

Le bilan d'extension est donc indispensable à une classification rigoureuse, de cette dernière dépend la thérapeutique ultérieure. Il viendra compléter le bilan d'opérabilité initial et sera d'autant plus exhaustif qu'une intervention chirurgicale est envisagée. Il est orienté par les conclusions de l'examen clinique et les résultats de l'analyse anatomopathologique première si celle-ci a pu être obtenue.

Il comprendra outre la tomodensitométrie thoracique avec quelques coupes sous-diaphragmatiques, souvent réalisée à l'étape diagnostique, une échographie abdominale, une scintigraphie osseuse et un scanner cérébral.

Le bilan d'opérabilité comportera une exploration fonctionnelle respiratoire avec au besoin réalisation d'une scintigraphie pulmonaire de perfusion, pour estimation du volume expiratoire maximal en 1 seconde postopératoire [80].

Bien entendu, des explorations sanguines et urinaires seront réalisées à la recherche d'une forme endocrinienne de tumeur carcinoïde. En particulier, le dosage sur des urines de 24 heures de l'acide 5-hydroxy-indolacétique (5-HIAA)

est le test diagnostique le plus utile. On retrouve ainsi un taux élevé à plus de 80 $\mu\text{mol/l}$ chez 75 % des patients présentant un syndrome carcinoïde. Sa spécificité est proche de 100 % après avoir exclu des produits connus pour élever son taux urinaire (bananes, ananas, kiwis, noix de cajou et pécan, prunes, glafénine, acétaminophène). A l'inverse, l'ingestion d'aspirine ou de lévodopa peut être responsable d'un taux faussement bas de 5-HIAA. Chez quelques patients, ce taux urinaire est normal mais celui de la sérotonine plasmatique est élevé.

L'intérêt de l'Octréoscan dans ce bilan d'extension est encore à évaluer [81,82], car la détection dépend du degré d'expression du récepteur de la somatostatine au sein de la tumeur et non de l'hypersécrétion hormonale. Ainsi, si 86 % des localisations pulmonaires et gastro-intestinales des carcinoïdes sont retrouvées, seule la moitié des localisations hépatiques est mise en évidence par accumulation similaire du traceur dans le parenchyme hépatique sain et pathologique [81].

L'Octréoscan pourrait apporter des informations intéressantes dans les formes inopérables ou métastatiques afin de cartographier la diffusion tumorale et évaluer la présence de récepteurs tumoraux à la somatostatine. Mais une fixation intense n'augure pas obligatoirement une bonne réponse aux traitements par les analogues de la somatostatine [83,84].

La scintigraphie à la méta-iodo benzyl guanidine (MIBG) est moins performante avec une sensibilité de 40 à 60 % [71].

Enfin, l'évaluation récente du PET-scan (Positron Emission Tomography) dans le cadre des tumeurs carcinoïdes conclut à sa non recommandation dans ce contexte [85].

La découverte de métastases concerne 10 à 15 % des tumeurs carcinoïdes typiques [48,52], en particulier ganglionnaires médiastinales, hépatiques, osseuses, cérébrales ou encore cutanées, et 30 à 50 % des cas de carcinoïdes atypiques ou LCNE [54-56]. (cf **Table 2**, récapitulant l'extension métastatique des carcinoïdes bronchiques d'après la littérature.)

Une extension ganglionnaire médiastinale lors du diagnostic d'une tumeur carcinoïde apparaît pour certains comme un facteur de mauvais pronostic (86).

Table 2 : Extension métastatique des carcinoïdes bronchiques.

<i>Auteurs</i>	<i>Atteinte lymphatique</i>		<i>Métastase à distance</i>	
	<i>Typique</i>	<i>Atypique</i>	<i>Typique</i>	<i>Atypique</i>
Paladugu et al. [17]	4,3 %	46,3 %	0 %	19,5 %
Warren et al. [29]	9,5 %	27 %	3,8 %	13,5 %
Mc Caughan et al. [48]	11 %	48 %		
Okike et al. [52]	5,4 %	66 %	2 %	14 %
Marty-Ané et al. [55]	4 %	48 %	0 %	18,5 %
Rea et al. [58]	2,3 %	30 %	0 %	28 %

VI. TRAITEMENT DES TUMEURS CARCINOÏDES

ET LCNE :

1) Chirurgie :

La chirurgie d'exérèse reste le traitement de choix [73].

Dans le cas des carcinoïdes typiques, l'intervention sera préférentiellement conservatrice avec le plus souvent réalisation d'une lobectomie [87].

Les exérèses endoscopiques par traitement Laser Nd-YAG par exemple, sont réservées aux patients inopérables [48], ou bien en cas de carcinoïde typique strictement endobronchique, avec d'assez bon résultats à moyen terme [88,89]. Toutefois, ce traitement endoscopique ne bénéficie d'aucune recommandation internationale comme thérapie définitive [90].

La chirurgie des carcinoïdes atypiques et carcinomes neuroendocrines à grandes cellules est celle de tout cancer bronchique, associée à un curage ganglionnaire si besoin. Elle reste contre-indiquée en cas d'extension métastatique (sauf en cas de métastase unique chirurgicalement résécable dans un premier temps), ou bien en cas d'atteinte ganglionnaire médiastinale contro-latérale.

2) Chimiothérapie et radiothérapie :

L'utilité d'un traitement adjuvant reste controversée pour les tumeurs carcinoïdes atypiques. Nous ne disposons pas de facteur pronostique fiable et elles sont classiquement faiblement chimio ou radiosensibles [91,92]. Une radiothérapie thoracique est toutefois recommandée pour les atteintes N2, et certains conseillent une chimiothérapie active sur les cancers à petites cellules en cas de LCNE [92,93].

Dans les formes inopérables ou en cas de présentation métastatique évolutive, les moyens s'apparentent à ceux utilisés dans le traitement des tumeurs neuroendocrines digestives [94,95]. Parmi les polychimiothérapies, l'association 5-Fluoro-uracile-streptozotocine est actuellement la plus utilisée en première intention en cas de carcinoïde atypique, alors que l'association cisplatine-étoposide est préférée en cas de LCNE, plus proche des carcinomes à petites cellules [96]. Un taux de réponses objectives de 30 % est noté dans le premier cas [101], il est de 67 % dans le second, avec 17 % de réponses complètes [96].

Enfin, la radiothérapie externe des localisations métastatiques osseuses et cérébrales symptomatiques peut être utile car des réponses complètes et durables ont été observées [100].

Néanmoins, l'efficacité réelle de ces différents traitements sur les tumeurs neuroendocrines bronchiques (carcinomes à petites cellules exclus) reste difficile à évaluer. En effet, la plupart des essais thérapeutiques ont été conduits sur des groupes de patients porteurs de carcinoïdes digestifs métastatiques.

3) Autres traitements médicaux :

Les analogues de la somatostatine peuvent contrôler le syndrome carcinoïde et sont parfois prescrits en première intention. S'il n'induisent pas de régression tumorale aux doses usuelles, ils peuvent permettre une stabilisation de la maladie [94].

Le traitement locorégional des métastases hépatiques isolées des carcinoïdes atypiques peut faire appel à la chirurgie de réduction tumorale [97], aux chimioembolisations artérielles hépatiques [98] ou à l'occlusion temporaire de l'artère hépatique par occluteur [99].

Les indications thérapeutiques sont donc à discuter au cas par cas, de façon multidisciplinaire. L'histologie prend cependant une place primordiale dans cette discussion car elle appelle une évolution et un pronostic très différents en fonction des quatre catégories de tumeurs neuroendocrines pulmonaires, comme nous le préciserons plus loin dans un chapitre spécifique.

VII. DIAGNOSTIC, BILAN D'EXTENSION ET TRAITEMENTS

DES CARCINOMES A PETITES CELLULES :

Le carcinome à petites cellules, même s'il ne représente que moins du quart de l'ensemble des cancers bronchopulmonaires, bénéficie d'une littérature abondante. Il est vrai qu'il occupe une place bien particulière au sein des tumeurs malignes tant ses caractéristiques cyto-anatomopathologiques, son mode d'expression clinique et son pronostic catastrophique sont différents, et connus depuis de nombreuses années.

Classiquement, on oppose d'ailleurs les carcinomes à petites cellules aux autres carcinomes bronchopulmonaires pourtant nombreux et réunis sous l'appellation de Carcinomes Bronchiques Non à Petites Cellules (CBNPC).

La prise en charge thérapeutique d'une tumeur maligne bronchopulmonaire dépend presque entièrement de cette dichotomie anatomopathologique.

Le caractère très évolutif de ce carcinome à petites cellules, repose sur son temps de doublement très rapide (50 jours en moyenne), et sa dissémination métastatique précoce qui en font une urgence thérapeutique cancérologique.

1) Aspects Cliniques :

Il existe trois grands modes de révélation clinique concernant les Carcinomes Bronchiques à Petites Cellules (CBPC).

- une symptomatologie liée au caractère invasif de la tumeur à un échelon local, thoracique, plus particulièrement médiastinal.
- une symptomatologie engendrée par une extension métastatique à distance.
- la découverte d'un syndrome paranéoplasique ou de signes généraux.

a) Manifestations liées au site tumoral primitif :

Il s'agit alors d'une toux, de douleurs thoraciques mais aussi et surtout des signes d'envahissement médiastinal, comme un syndrome cave supérieur ou une dysphonie.

Le caractère infiltrant et non ulcérobourgeonnant des CBPC explique la rareté des hémoptysies révélatrices par rapport aux CBNPC [102].

L'imagerie thoracique (radiographie ou tomodensitométrie) peut être normale, mais montre généralement un syndrome tumoral médiastino-hilaire. L'opacité tumorale est le plus souvent proximale et para-hilaire, s'accompagnant fréquemment d'un élargissement du médiastin et d'un trouble de ventilation en aval [103].

b) Manifestations métastatiques :

Une évolution métastatique peut être un mode de révélation de la maladie ou de découverte. Le CBPC est la tumeur solide qui possède la fréquence la plus élevée de métastases au moment du diagnostic, avec 70 % des cas [104].

Les sites métastatiques sont par ordre de fréquence, l'os (30 à 40 %), le foie (20 à 30 %), les surrénales (20 à 35 %), la moelle osseuse (15 à 20 %), le cerveau (8 à 20 %), la plèvre (10 à 17 %), une adénopathie sus-claviculaire (6 à 15%) [105,106,107].

c) Manifestations systémiques :

Parmi elles, on retrouve l'altération de l'état général qui constitue un facteur indépendant de mauvais pronostic au moment du diagnostic [108], et les syndromes paranéoplasiques.

Pour ces derniers, on distingue souvent les syndromes endocriniens ou métaboliques, des syndromes neurologiques.

Les syndromes endocriniens sont liés à la sécrétion par les CBPC, d'hormones ou de facteurs de croissance, tandis que les neurologiques tirent leur origine d'une sécrétion d'anticorps, dans le cadre d'une probable réponse immunologique antitumorale avec réaction auto-immune.

Les syndromes paranéoplasiques endocriniens et métaboliques les plus fréquents [109]:

- * Ostéoarthropathie hypertrophiante pneumique de Pierre-Marie, concerne 5 % des cas de CBPC
- * Syndrome de Cushing, 1 à 5 % des cas
- * Syndrome de sécrétion inappropriée d'ADH, 1 à 5 % des cas.

Les syndromes paranéoplasiques neurologiques [109]:

- * Syndrome de Lambert-Eaton, moins de 3 % des CBPC (Anticorps anticanaux calciques voltage dépendant)
- * Neuropathie périphérique subaigüe, encéphalite limbique, myélopathie subaigüe, syndrome d'Ogilvie (Ac anti-HU ou ANNA1)
- * Rétinite paranéoplasique (anti-CAR)

2) Les éléments du diagnostic :

Le diagnostic repose sur l'obtention de matériel tumoral et de son analyse anatomo-cytopathologique. La grande majorité des CBPC étant de localisation centrale, les biopsies réalisées lors d'une endoscopie trachéobronchique sont souvent contributives (dans 90 % des cas).

Dans des situations plus rares, la ponction à l'aiguille sous contrôle tomodensitométrique, la biopsie d'une adénopathie périphérique, d'une métastase sous-cutanée, une médiastinobiopsie ou un abord chirurgical thoracique peuvent être nécessaires.

3) Evaluation de l'extension d'un CBPC :

La classification TNM concernant les CBNPC est également utilisable pour les CBPC [79]. Toutefois, du fait d'un nombre très limité de CBPC confinés au thorax (moins de 5 % des cas) et potentiellement opérables, la classification la plus communément employée est celle du Veterans Administration Lung Study Group [110].

Elle distingue les formes localisées des formes disséminées. La forme limitée correspond à un CBPC localisé à un hémithorax et aux ganglions lymphatiques régionaux (ganglions médiastinaux, hilaires homo et contro-latéraux, sus-claviculaires homolatéraux), pouvant être englobés dans un seul champ d'irradiation.

L'exploration de l'extension loco-régionale et des quatre sites extrathoraciques les plus fréquemment envahis (os, foie, surrénales, cerveau) est indispensable. Le bilan d'extension comprend généralement : tomодensitométrie thoracique avec quelques coupes abdominales, échographie abdominale, scintigraphie osseuse, tomодensitométrie cérébrale (parfois IRM cérébrale), ponction biopsie de moelle osseuse.

Les facteurs de mauvais pronostic des CBPC sont [111-114]:

◆ *Etat du patient :*

Indice de performance bas (Performance status*)

Perte de poids de plus de 10 %

Sexe masculin

Age supérieur à 70 ans

Poursuite tabagisme actif

Sujet de race Noire

◆ *Statut tumoral :*

Forme disséminée

Envahissement médiastinal

Métastases osseuses, cérébrales et épanchement pleural

◆ *Statut biologique :*

LDH élevées au moment du diagnostic

Pancytopénie

**Nomenclature anglo-saxonne.*

4) Traitement :

a) Les CBPC localisés :

- traitement chirurgical : du fait de l'évolution spontanée des CBPC limités vers la dissémination métastatique, la chirurgie seule n'a pas sa place dans le traitement des petites cellules [115]. En revanche, associée à une chimiothérapie néoadjuvante ou adjuvante pour contrôler la maladie micrométastatique, la chirurgie pourrait avoir un intérêt dans les formes les plus limitées (stades I et II limités, soit 10 % des cas) [116,117].
- radiothérapie seule: le CBPC est une tumeur radiosensible et avant l'ère de la chimiothérapie, la radiothérapie constituait la référence thérapeutique [118]. On estime qu'elle réduit par 3 le risque de récurrence locale. Elle est rarement utilisée seule.
- chimiothérapie : dès 1972, une première étude du Veterans Administration Lung Study Group, a montré le gain de survie obtenu par l'association d'une chimiothérapie par cyclophosphamide, à la radiothérapie, par rapport à une irradiation isolée [119]. Depuis de nombreux agents anticancéreux ont montré leur efficacité : doxorubicine, ifosfamide, étoposide, vincristine et cisplatine [120]. Si la durée médiane de réponse en cas de monochimiothérapie ne dépasse guère 4 mois, elle double en cas de polychimiothérapie et permet d'obtenir dans les formes localisées des taux de réponses de 90 %, dont 60 %

de réponses complètes avec une médiane de survie de 12 à 16 mois et une survie de 10 % à 5 ans [121].

- stratégies thérapeutiques : en dehors des formes extrêmement limitées pouvant bénéficier d'un traitement chirurgical, l'association radiochimiothérapie est le traitement de choix des CBPC localisés. Cette association peut être séquentielle, concomitante ou alternée. L'irradiation prophylactique cérébrale est recommandée en cas de CBPC localisé (augmentation de survie de 5,4% à 3 ans) [122].

b) Les CBPC diffus :

Leur traitement repose sur la polychimiothérapie, permettant d'atteindre une médiane de survie de 8,5 mois, globalement, quel que soit le protocole choisi, contre 5 semaines sans traitement. Une radiothérapie complémentaire sera réalisée en cas de métastases cérébrales ou osseuses symptomatiques.

VIII. EVOLUTION :

Elle est très différente et significativement reliée au type histologique de tumeur neuroendocrine pulmonaire identifié.

Dans ces conditions, la classification anatomopathologique précise et initiale de la tumeur revêt un intérêt fondamental, tant diagnostic que pronostic, en conditionnant aussi le traitement ultérieur.

- Le pronostic des tumeurs carcinoïdes typiques est très bon et les patients qui en sont porteurs, meurent rarement de cette affection [48,73]. La survie à 5 ans est de toute façon supérieure à 90 % [58], tandis que la survie à 10 ans est de l'ordre de 85 % [48,57]. Cependant, il ne s'agit en aucun cas de tumeurs bénignes, leur pouvoir métastatique est certes de bas grade mais il existe, à hauteur de 15 % [48,52].
- Les carcinoïdes atypiques ont un plus mauvais pronostic, grevé par une malignité intermédiaire avec un taux d'envahissement ganglionnaire médiastinal de 30 à 50 % [58]. La survie à 5 ans est de 50 à 70 % [48], et à 10 ans, de 40 à 60 % [55,57].
- Les carcinomes neuroendocrines ont un très mauvais pronostic, se rapprochant de celui des carcinomes à petites cellules avec lesquels ils partagent une malignité de haut grade. La survie à 5 ans est de 27 % [123], et à 10 ans, elle devient inférieure à 9 % [10].
- Les cancers à petites cellules ont un pronostic catastrophique avec une survie médiane de 2,8 mois sans traitement [105]. La survie à 5 ans est de moins de 8 % lorsqu'on prend des statistiques globales, et de l'ordre de 20 % dans les cas de cancers traités [102,125]. Les survivants à 10 ans sont exceptionnels.

Table 3 : Survie à 10 ans des tumeurs carcinoïdes bronchopulmonaires typiques et atypiques d'après la littérature.

<i>Auteurs</i>	<i>Institution</i>	<i>Année</i>	<i>Effectif</i>	<i>Typiques</i>	<i>Atypiques</i>
Stamatis et al. [73]	Ruhrlandklinik, D	1990	227	95%	41%
Mc Caughan et al. [48]	Sloan Kettering, USA	1985	101	87%	52%
Chutgai et al. [57]	Mc Gill University, Can	1997	84	95%	44%
Marty-Ane et al. [55]	Arnaud de Villeneuve, F	1995	79	84%	49%
Rea et al. [56]	Padua, I	1989	60	90%	60%

Table 4 : Synthèse des différentes présentations anatomocliniques des tumeurs neuroendocrines bronchopulmonaires.

<i>Présentation histologique ou clinique</i>	<i>Carc. Typique</i>	<i>Carc. Atypique</i>	<i>LCNE</i>	<i>Cancer à petites cell.</i>
Morphologie	Carcinoïde	Carcinoïde	Grandes cellules	Petites cellules
Mitoses (par 2 mm ² ou 10 HPF)	2<	2 à 10	>11 (env 70)	>11 (env 80)
Nécrose	aucune	ponctuelle	larges zones	larges zones
Pléiomorphisme nucléaire, hyperchromatisme	absent	souvent	caractéristique, bas rap. nucléo-cytoplas.	caractéristique, haut rap. nucléo-cytoplas.
Nucléole	rarement visible	visible	souvent présent petit ou proéminent	absent ou petit
Envahissement ganglionnaire médiast. lors du diagnostic	5 à 15 %	40 à 50 %	> 50%	presque constant
Métastases à distance lors du diagnostic	rares	20%	(env 40 %)	70%
Survie à 5 ans	>90 %	50 à 70 %	27%	8 à 20 %
Survie à 10 ans	85%	40 à 60 %	9 %<	exceptionnelle

Population étudiée et Méthodes

L'étude concerne 49 patients qui ont tous été pris en charge au CHU de Nancy pour avoir présenté une tumeur carcinoïde typique, atypique ou un carcinome neuroendocrine à grandes cellules sur une période de 1989 à janvier 2000.

Les carcinomes à petites cellules ont volontairement été exclus de l'étude car leur identification est parfaitement codifiée depuis de nombreuses années et les travaux les concernant sont suffisamment exhaustifs pour être seulement cités.

Le cas des autres tumeurs neuroendocrines mérite d'être réactualisé suite à la publication de la nouvelle classification de l'OMS de 1999.

Quel qu'ait été le diagnostic anatomopathologique initial, les prélèvements biopsiques de chaque patient ayant conduit à la reconnaissance de tumeurs neuroendocrines, ont été réexaminés par Monsieur le Professeur Vignaud et ses collaborateurs afin, de les reclasser sans ambiguïté selon cette nouvelle classification de l'OMS de 1999.

A partir de ces 49 patients, 3 sous groupes ont donc pu être individualisés par ce reclassement histologique, conforme aux données récentes : le groupe des patients porteurs d'une tumeur carcinoïde typique, le groupe des carcinoïdes atypiques et enfin celui des carcinomes neuroendocrines à grandes cellules.

Les paramètres étudiés dans cette analyse rétrospective et comparative de ces 3 groupes de patients ont été :

1. Age lors du diagnostic et sexe ratio Homme/Femme
2. Tabagisme
3. Profession (exposition particulière ?)
4. Circonstances cliniques du diagnostic
5. Existence ou non d'un syndrome carcinoïde
6. Aspect radiographique
7. Localisation tumorale
8. Classification TNM
9. Examen ayant conduit au diagnostic anatomopathologique
10. Traitement réalisé
11. Evolution métastatique
12. Survie

Pour chaque patient, le médecin traitant a été joint en mai 2000 afin d'obtenir les données les plus récentes de son suivi et pour établir avec un maximum de précision la survie de chaque groupe.

La survie elle-même a été estimée par calculs statistiques, utilisant la méthode actuarielle de Kaplan-Meier [125]. La significativité statistique des corrélations

étudiées pour les différentes variables sélectionnées est évaluée par test de Pearson χ^2 et pour la survie, par test de Log-rank [126]. Un p inférieur à 0,005 est alors retenu comme révélateur d'un lien statistiquement significatif.

Les patients pour lesquels l'étude rétrospective de leur dossier ou leur suivi a été impossible ou insuffisant pour obtenir des informations fiables, ont été retirés de cette analyse. Au total, 3 patients ont été ainsi exclus de l'étude (1 patient porteur d'un carcinoïde typique et 2 patients présentant un carcinome neuroendocrine à grandes cellules), réduisant la population analysée à 49 observations à partir d'une liste initiale de 52 cas.

Résultats

1) Distribution de la population au sein des 3 groupes de patients :

Sur les 49 patients, on compte :

- 22 patients porteurs d'un carcinoïde typique : 13 hommes pour 9 femmes.
- 12 patients porteurs d'un carcinoïde atypique : 10 hommes pour 2 femmes.
- 15 patients porteurs d'un carcinome neuroendocrine à grandes cellules : 12 hommes pour 3 femmes.

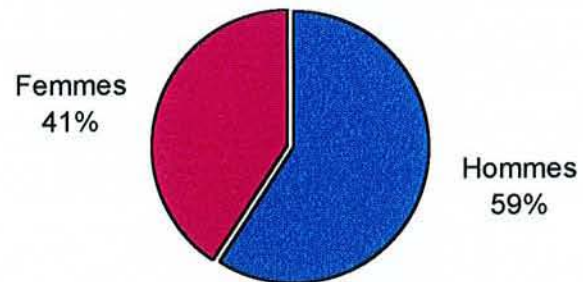
Malheureusement, la comparaison entre les diagnostics anatomopathologiques initiaux des 49 observations présentées et ceux obtenus après application de la nouvelle classification de l'OMS de 1999 ne peut être réalisée.

Tout d'abord parce qu'encore une fois, la terminologie antérieure des tumeurs neuroendocrines bronchopulmonaires (hormis les carcinomes à petites cellules) était très disparate. Ensuite, parce que toute interprétation est dépendante de son auteur, et les opérateurs ont été dans la plupart des cas différents entre la lecture anatomopathologique de départ et la relecture ultérieure.

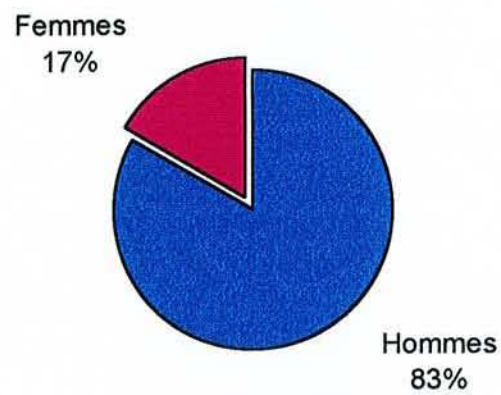
Ainsi, pour mémoire seulement, 15 des 22 CT avaient été dénommés dès le début carcinoïdes typiques, 2 avaient été classés atypiques, 2 appelés apudomes malins, 1 nommé apudome bénin et enfin 1 considéré comme tumeur à cellules mucineuses. Pour les 12 CA, 10 avaient été appelés carcinoïdes malins et les 2 derniers carcinoïdes atypiques dès le début. Enfin, en ce qui concerne les 15 LCNE, 4 avaient été désignés comme étant des carcinoïdes malins, 3 comme des apudomes malins et 8 comme des LCNE (tous postérieurs à 1999).

Sexe Ratio

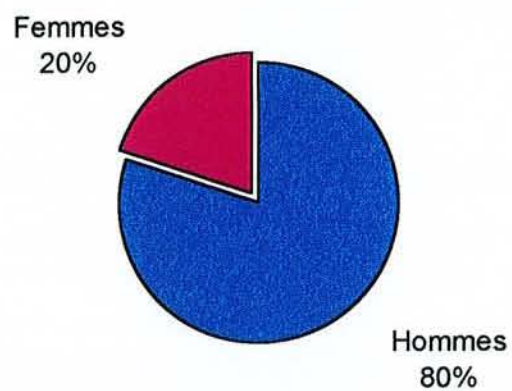
Carcinoïdes Typiques :



Carcinoïdes Atypiques :



LCNE :



2) Age moyen:

- * Groupe des Carcinoïdes Typiques(CT) : 54 ans , 50 ans pour les hommes (de 23 à 76 ans) et 59 ans pour les femmes (38-77 ans).
- * Groupe des Carcinoïdes Atypiques(CA) : 62 ans, 63 ans pour les hommes (47-75 ans) et 58 ans pour les femmes (53 et 63 ans).
- * Groupe des Carcinomes Neuroendocrines à grandes cellules(LCNE) : 62 ans, 63 ans pour les hommes (44-72 ans) et 61 ans pour les femmes (49-69 ans).

On retrouve donc une différence de moyenne d'âge de 10 ans entre les carcinoïdes typiques et les atypiques ou les neuroendocrines à grandes cellules. Ceci est conforme aux données de la littérature, avec une moyenne d'âge de 50 ans pour les CT [48], 60 ans pour les CA et LCNE [26,54].

Pour ce qui est du carcinome à petites cellules, la bibliographie retrouve un âge moyen de 62 ans [44,127].

3) Tabagisme :

- Pour le **groupe des CT** : 1 patient sur 2 est ou a été fumeur (10 hommes sur 13 et 1 femme sur 9). La consommation cumulée totale de tabac est estimée en moyenne à 28 Paquets-Années (de 6 à 60 PA). 30 PA pour les hommes et 10 PA pour les femmes. Parmi ces fumeurs, 9 sur 11 avaient arrêté leur intoxication tabagique avant le diagnostic de leur maladie (de 1 semaine à 20 ans avant).

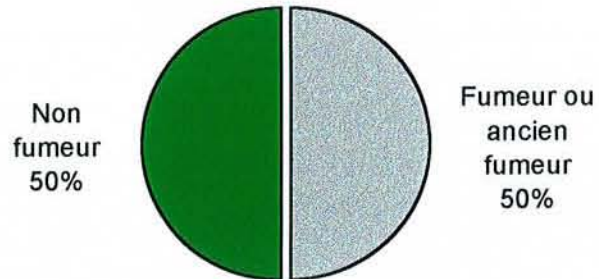
- Pour le **groupe des CA** : 1 seule personne (l'une des deux femmes du groupe) n'a jamais fumé, soit une proportion de 92 % de fumeurs ou anciens fumeurs (100 % chez les hommes, 50 % chez les femmes). La consommation cumulée totale de tabac est plus élevée que pour les patients porteurs d'un carcinoïde typique, en moyenne à 40 PA (de 10 à 100 PA). Dans ce groupe 6 fumeurs sur 11 (54 %) ont stoppé leur intoxication tabagique avant le diagnostic de leur affection (de 18 mois à 25ans avant).
- Pour le **groupe des LCNE** : la proportion de fumeurs ou d'anciens fumeurs est, comme pour les carcinoïdes atypiques, très élevée (93 %). Seule une des trois femmes de ce groupe n'a pas fumé. Tous les hommes sont ou ont été fumeurs. La consommation cumulée totale moyenne est aussi à 40 PA (15 à 70 PA). Huit patients sur 14 ont arrêté leur tabagisme actif avant la découverte de leur maladie (de quelques jours à 10 ans avant).

Ainsi, il existe une corrélation statistiquement significative ($p=0,0035$) entre le tabagisme et les différents types anatomopathologiques de tumeurs neuroendocrines. Le tabagisme est donc particulièrement lié aux carcinoïdes atypiques et LCNE. Il l'est beaucoup moins aux carcinoïdes typiques.

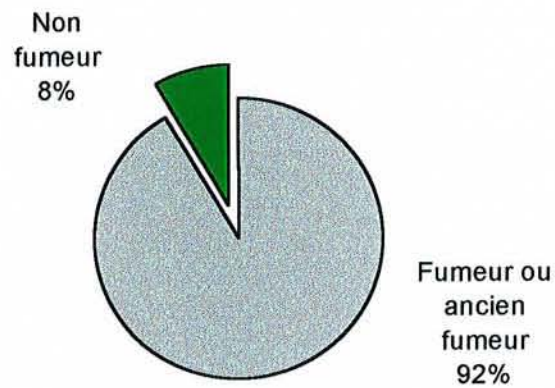
Cette observation est bien sûr conforme aux données de la littérature qui mettent en avant le rôle majeur du tabac sur les carcinoïdes atypiques, LCNE et carcinomes à petites cellules [36,37].

Tabagisme

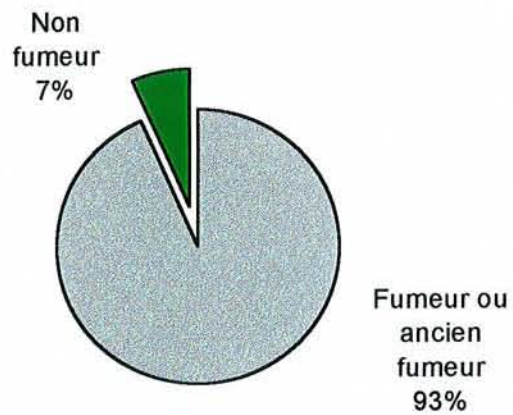
Carcinoïdes Typiques :



Carcinoïdes Atypiques :



LCNE :



4) Profession :

Aucune profession ou exposition professionnelle particulière n'a pu être individualisée comme étant à risque pour l'un des 3 types d'affection.

A ce jour, la littérature concernant les tumeurs neuroendocrines ne retrouve pas de lien entre ces dernières et un éventuel facteur de risque professionnel.

5) Circonstances cliniques de découverte de l'affection :

Quatre grands tableaux cliniques se retrouvent en proportion variable dans chacun des trois groupes anatomopathologiques de tumeurs neuroendocrines :

- une symptomatologie infectieuse, le plus souvent traînante ou récidivante, à type de bronchite ou de pneumopathie.
- l'hémoptysie, dans la plupart des cas inaugurale, car ce mode de révélation a le mérite d'inquiéter très rapidement le patient qui consulte son médecin le plus tôt possible.
- la toux, bien souvent chronique, amenant plus ou moins tardivement à la réalisation d'une radiographie thoracique.
- la découverte fortuite sur un cliché pulmonaire demandé pour une toute autre raison qu'un point d'appel respiratoire.

D'autres présentations cliniques sont possibles mais nettement plus anecdotiques : douleur thoracique (4 cas : 2 CT, 1 CA, 1 LCNE), dyspnée d'effort (1 patient porteur d'un CA), altération isolée de l'état général (1 cas de LCNE), crise tonico-clonique révélant une métastase cérébrale (1 cas, LCNE).

Pour les carcinoïdes typiques, les tableaux cliniques à égale fréquence (7 patients sur 22) sont la présentation infectieuse et la découverte fortuite. Viennent ensuite l'hémoptysie (4 sur 22) , la toux et autres (2 sur 22).

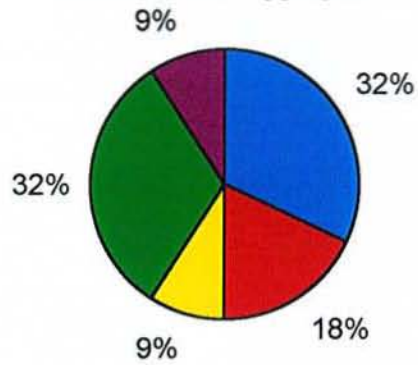
En ce qui concernent les carcinoïdes atypiques, l'hémoptysie est le mode de révélation le plus fréquent (4 patients sur 12). Ensuite par ordre décroissant de fréquence apparaissent, la découverte fortuite (3 sur 12), les tableaux infectieux et autres (2 sur 12) et enfin la toux (1 sur 12).

Pour les carcinomes neuroendocrines à grandes cellules, la bronchite ou la pneumopathie traînante ou récidivante est la symptomatologie la plus souvent retrouvée (6 cas sur 15). Puis la toux, avec 4 cas sur 15, est aussi notée. La découverte fortuite ne concerne que 3 des 15 cas de LCNE, tandis que l'hémoptysie et autres n'en représentent que 1 sur 15.

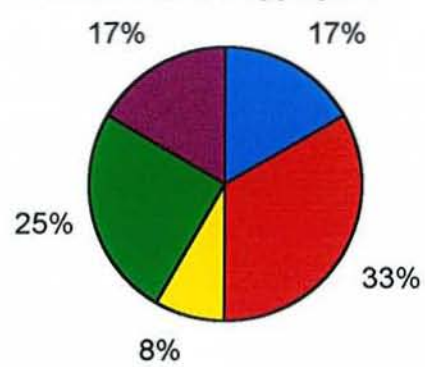
Il n'existe pas de corrélation statistique entre un mode de présentation clinique donné et un type anatomopathologique de tumeur neuroendocrine, que ce soit dans cette présente étude ou dans la bibliographie.

Tableau clinique de révélation :

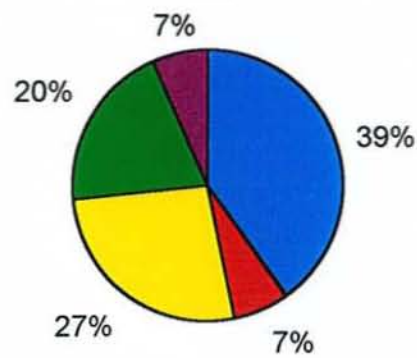
Carcinoïdes Typiques :



Carcinoïdes Atypiques :



LCNE :



- Infection
- Hémoptysie
- Toux
- Fortuite
- Autre

6) Présence d'un syndrome carcinoïde :

Un seul patient, porteur d'un carcinoïde typique, a présenté 7 ans après le diagnostic de son affection, un syndrome carcinoïde. Le bilan iconographique réalisé lors de l'apparition nouvelle de cette symptomatologie avait alors retrouvé une évolution métastatique hépatique.

Ce taux de 3 % de syndrome carcinoïde constaté parmi les tumeurs carcinoïdes bronchopulmonaires est semblable aux données de la littérature, en général inférieur à 5 % [1,48,56].

7) Aspect radiographique :

Là encore, 4 grands types de présentation radiologique sont retrouvés en proportion variable selon la catégorie anatomopathologique de tumeur neuroendocrine. Mais aucun n'est spécifique de l'une d'entre elles.

Ainsi on retrouve :

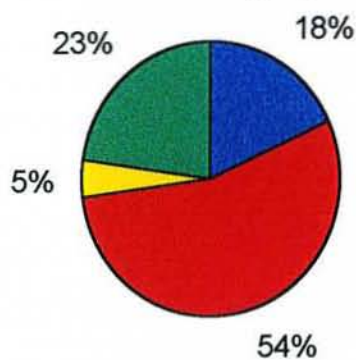
- ◆ une opacité arrondie : nodule ou masse selon le grand diamètre de l'opacité considérée. Le plus souvent, il s'agit d'une opacité nodulaire à contours nets, de 1,5 à 10 cm de diamètre. Cette présentation concerne 11 des 15 LCNE, 12 des 22 CT et 4 des 12 CA.
- ◆ un infiltrat parenchymateux, habituellement aux contours flous. On le retrouve chez 5 des 12 cas de CA , chez seulement 2 des 15 LCNE et 1 des 22 CT.
- ◆ une atélectasie lobaire ou pulmonaire, est mise en évidence chez 5 des 22 CT, 2 des 12 CA et 2 des 15 LCNE.
- ◆ une radiographie thoracique de face normale est constatée pour 4 des 22 patients porteurs d'un CT et pour 1 des 12 CA.

Il est à noter que la radiographie thoracique de face était normale chez deux patients porteurs d'un carcinoïde typique et ayant présenté une hémoptysie inaugurale.

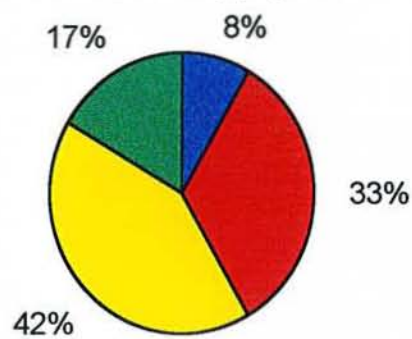
En revanche, toutes les radiographies thoraciques réalisées chez les patients finalement porteurs d'un LCNE, se sont avérées pathologiques. Toutefois, l'absence de lien statistiquement significatif et le faible effectif de l'échantillon étudié, interdisent la conclusion hâtive qui consisterait à éliminer à priori l'hypothèse d'un LCNE au vu d'un cliché thoracique de face considéré comme normal.

Aspect radiologique

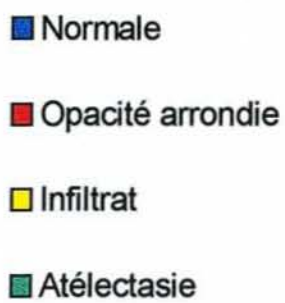
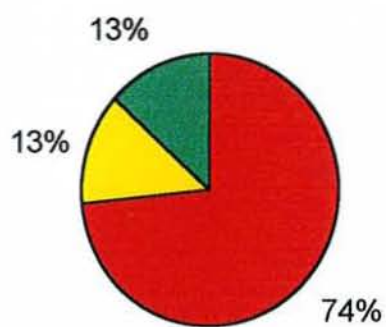
Carcinoïdes Typiques :



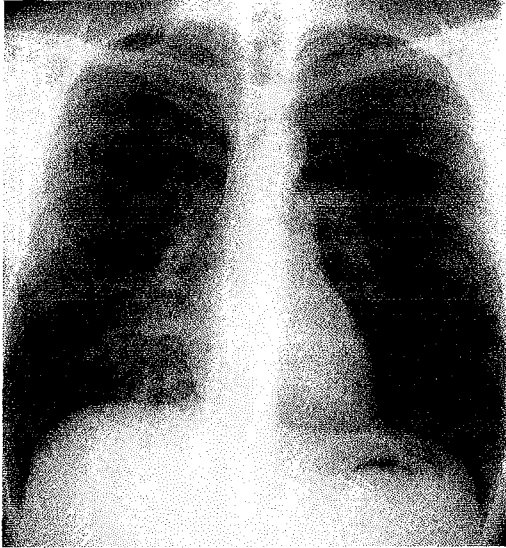
Carcinoïdes Atypiques :



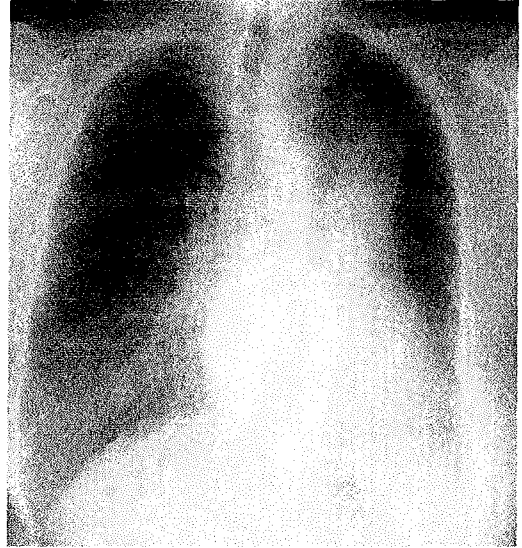
LCNE :



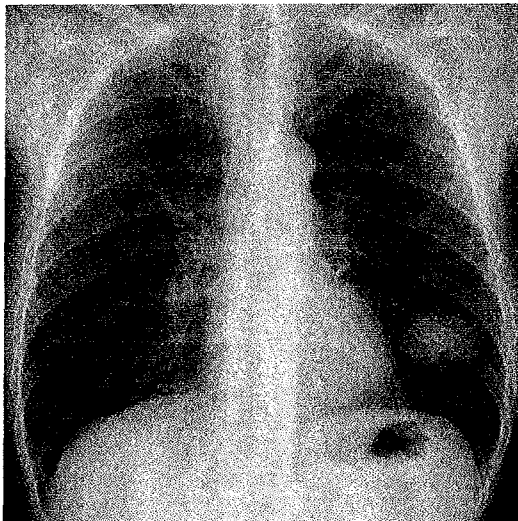
Radiographie thoracique (1) :



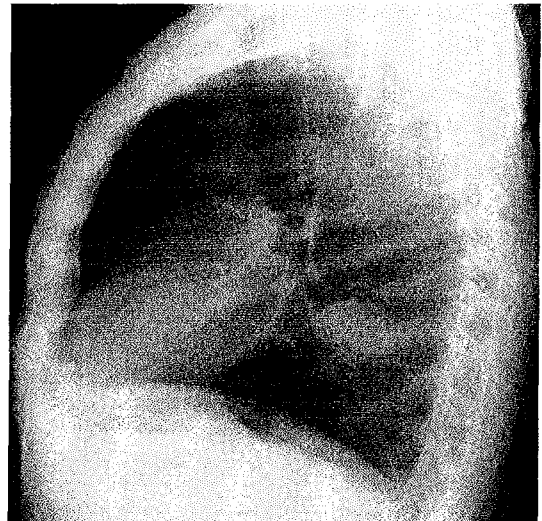
Opacité arrondie centrale



Atélectasie

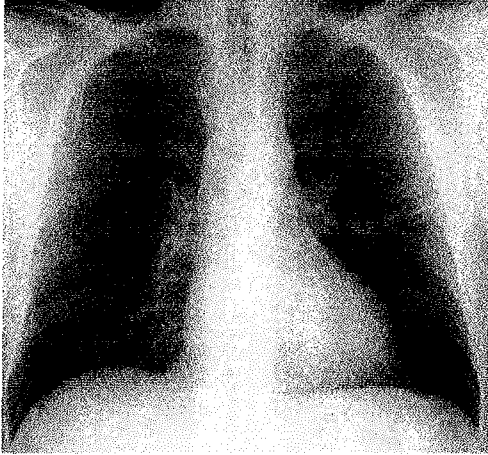


Opacité arrondie périphérique
(face)

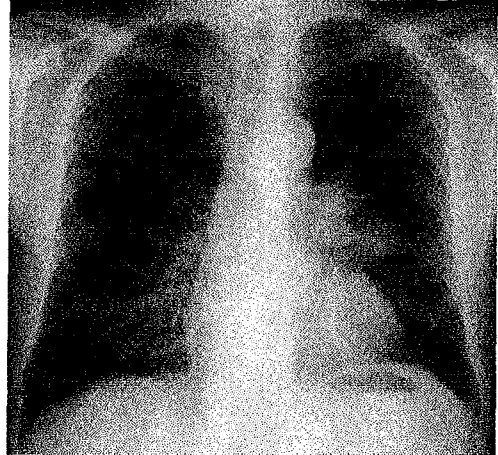


Opacité arrondie périphérique
(profil)

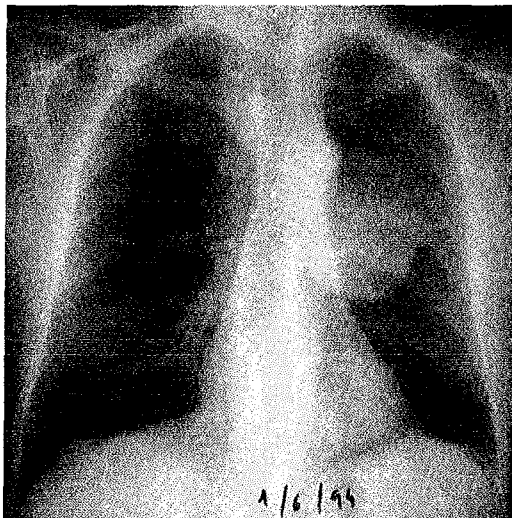
Radiographie thoracique (2) :



Opacité arrondie périphérique



Opacité arrondie centrale avec
adénopathie hilare gauche



Volumineuse opacité périphérique
(face)



Volumineuse opacité périphérique
(profil)

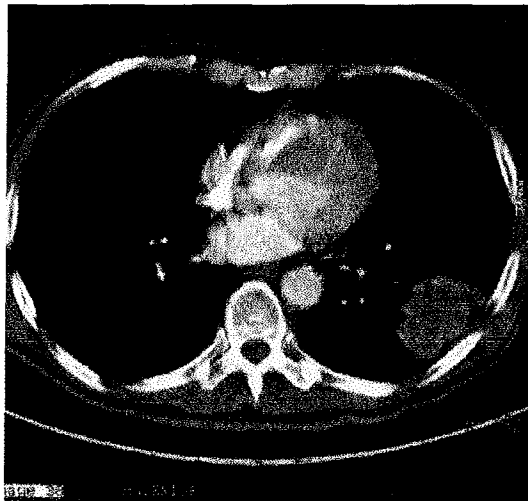
Tomodensitométrie thoracique (1) :



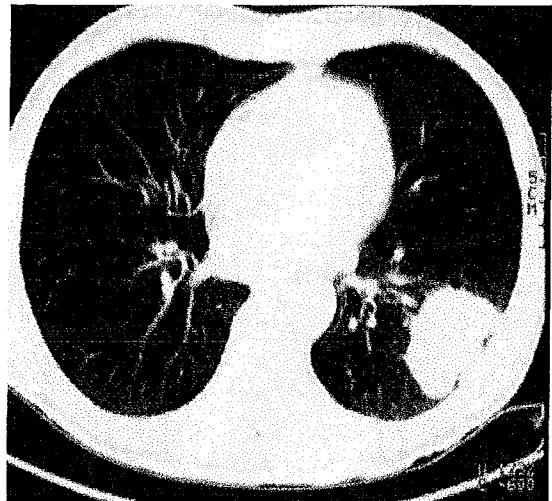
Atélectasie lobaire supérieure gauche
(fenêtre médiastinale)



Atélectasie lobaire supérieure gauche
(fenêtre parenchymateuse)

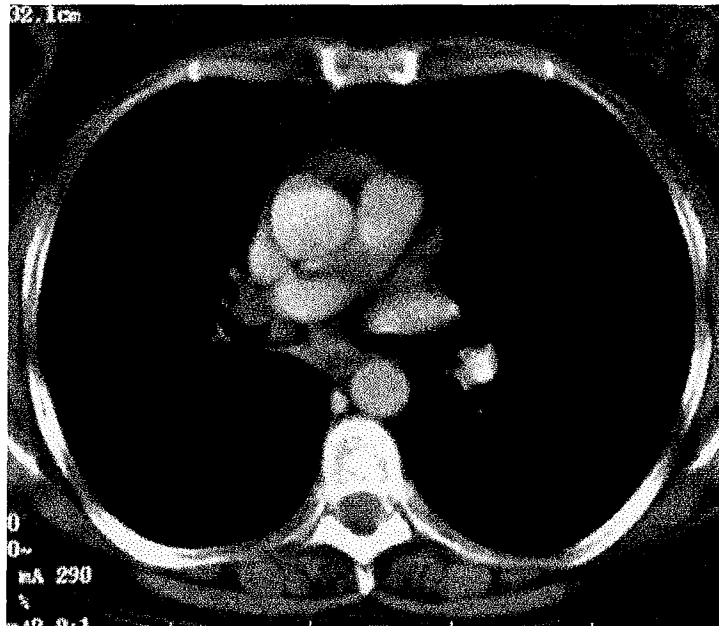


Opacité arrondie périphérique
(fenêtre médiastinale)

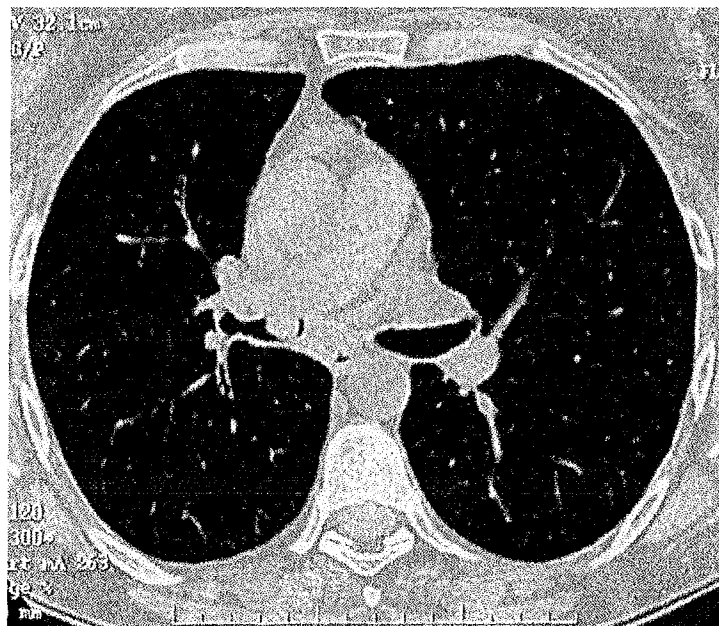


Opacité arrondie périphérique
(fenêtre parenchymateuse)

Tomodensitométrie thoracique (2) :



Tumeur endobronchique
(fenêtre médiastinale)



Tumeur endobronchique
(fenêtre parenchymateuse)

8) Localisation :

Pour citation seulement, puisque bien entendu, il n'y a pas de localisation préférentielle en fonction du type anatomopathologique retrouvé.

- * pour les CT : 13 (59 %) d'entre eux ont atteint le poumon droit (4 sont retrouvés au niveau du lobe supérieur, 3 en lobaire moyen et 6 en lobaire inférieur) ; 9 (41 %) ont été mis en évidence dans le poumon gauche (4 en lobaire supérieur, 4 en lobaire inférieur et 1 au niveau du tronc souche gauche).
- * pour les CA : 2 (17 %) occupaient le poumon droit (1 en lobaire moyen et l'autre en lobaire inférieur) et 10 (83%), le poumon gauche (5 en lobaire supérieur et 5 en lobaire inférieur).
- * pour les LCNE : 6 (40 %) ont envahi le poumon droit (4 en lobaire supérieur, 1 en lobaire moyen et 1 en lobaire inférieur) contre 9 (60 %) dans le poumon gauche (6 en lobaire supérieur, 2 en lobaire inférieur et 1 dans le tronc souche gauche).

9) Examen ayant conduit au diagnostic anatomopathologique :

L'endoscopie trachéo-bronchique a été utilisée chez tous les patients, de façon systématique, que la tumeur ait été centrale ou périphérique.

Si celle-ci n'a pas permis le diagnostic anatomopathologique de certitude, une ponction thoracique transpariétale sous scanner première en cas de tumeur périphérique facilement accessible a été réalisée. Si cette dernière s'est révélée non contributive, une thoracotomie exploratrice était alors proposée. Dans certains cas, en l'absence de contre-indications formelles générales ou d'extension carcinologique métastatique, une thoracotomie à visée diagnostique et thérapeutique a été réalisée d'emblée.

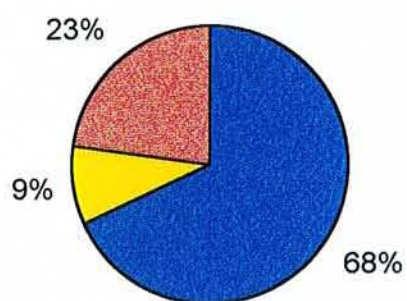
Ainsi, la rentabilité de chaque examen est différente en fonction du type histologique de tumeur, sans être toutefois spécifique.

⇒ la fibroscopie bronchique a permis d'individualiser un carcinoïde typique sur les biopsies réalisées pour 15 des 22 patients, un carcinoïde atypique pour la moitié d'entre eux (6 sur 12) et enfin un carcinome neuroendocrine à grandes cellules chez seulement 6 des 15 cas de LCNE.

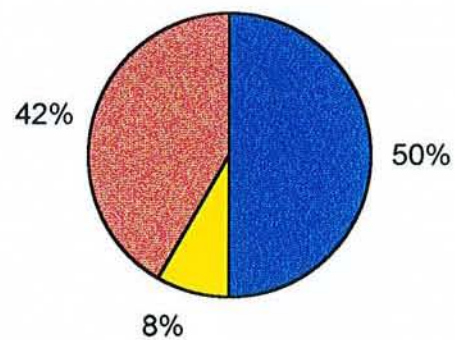
⇒ la ponction transpariétale sous scanner a donné la preuve anatomopathologique pour seulement 2 des 22 cas de CT (sur 3 patients ponctionnés), 1 des 12 cas de CA (sur 2 ponctionnés) et chez 1 des 15 LCNE (seule ponction sous scanner).

⇒ la thoracotomie a affirmé la nature histologique de 5 des 22 CT, 5 des 12 CA et 8 des 15 LCNE.

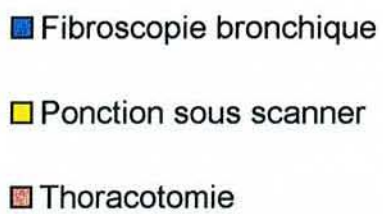
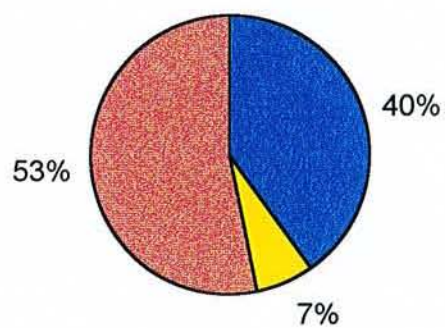
Carcinoïdes Typiques :



Carcinoïdes Atypiques :



LCNE :



La bien meilleure rentabilité de la fibroscopie bronchique dans l'obtention du diagnostic histologique de certitude pour les tumeurs carcinoïdes typiques surtout (contributive dans 68 % des cas), mais aussi pour les carcinoïdes atypiques (déterminante dans la moitié des cas), par rapport aux carcinomes neuroendocrines à grandes cellules, tient à leur localisation préférentiellement centrale.

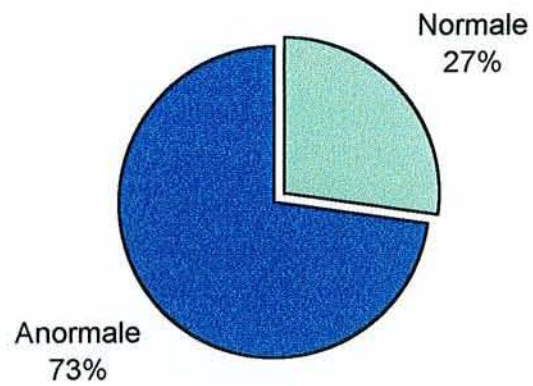
En effet, la plupart des études réalisées jusqu'ici retrouvent aussi une situation majoritairement centrale, facilement accessible au diagnostic endoscopique, des tumeurs carcinoïdes typiques et atypiques, tandis que les LCNE s'avèrent plus volontiers périphériques [1,48,56,57].

Cette situation plutôt bronchique des tumeurs carcinoïdes se trouve confirmée dans notre étude par l'observation d'examens endoscopiques trachéo-bronchiques plus souvent anormaux dans les cas de CT en particulier et, dans une moindre proportion, dans les cas de CA que dans les cas de LCNE.

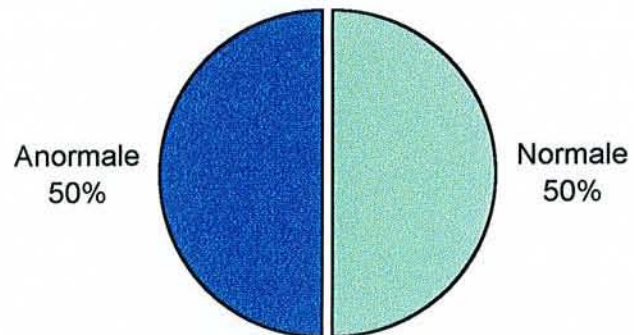
Ainsi, la fibroscopie met en évidence des anomalies endobronchiques chez 16 des 22 patients porteurs d'un carcinoïde typique, chez 6 des 12 porteurs d'un carcinoïde atypique et chez seulement 7 des 15 cas de LCNE.

Fibroscopie bronchique

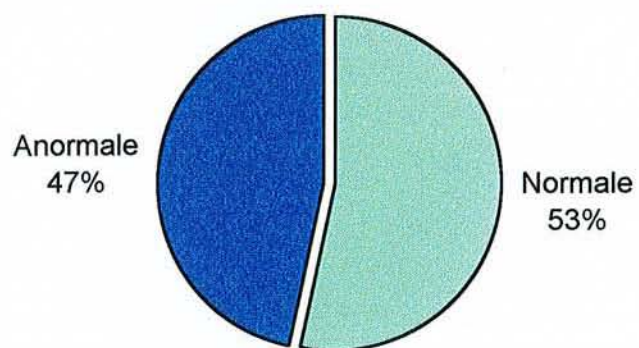
Carcinoïdes Typiques :



Carcinoïdes Atypiques :



LCNE :



10) Classification TNM :

Corrigée après les résultats anatomopathologiques des pièces d'exérèse pour ceux qui ont été opérés, ou d'après le bilan iconographique initial pour les autres, la classification TNM des patients inclus dans l'étude retrouve :

<u>Stade :</u>	<u>TNM</u>	<i>Carc. Typiques</i>	<i>Carc. Atypiques</i>	<i>LCNE</i>
<u>I A</u>	T1 N0 M0	0	0	1
<u>I B</u>	T2 N0 M0	19	5	2
<u>II A</u>	T1 N1 M0	1	0	2
<u>II B</u>	T2 N1 M0	0	2	4
	T3 N0 M0	1(atélectasie)	0	2
<u>III A</u>	T3 N1 M0	0	0	0
	T1-3 N2 M0	0	2	2
<u>III B</u>	T1-3 N3 M0	0	1	0
	T4 N0-3 M0	1(pleural)	2(nod. lob,pleur)	2(pleural)
<u>IV</u>	T1-4 N0-3 M1	0	0	0

Il est à noter qu'au moment de la prise en charge, un seul patient porteur d'un carcinoïde typique avait une atteinte ganglionnaire hilare. En revanche, un quart des carcinoïdes atypiques étaient N1, et 17 % étaient N2 ou N3. Pour les LCNE, 27 % étaient N1 et 40 % étaient N2. L'atteinte ganglionnaire médiastinale apparaît donc fortement liée aux tumeurs à malignité intermédiaire et de haut grade ($p = 0,0004$).

11) Traitement réalisé :

Il a varié en fonction du diagnostic anatomopathologique de la tumeur, de son extension locale, régionale et générale, ainsi que de l'état fonctionnel global du patient.

Comme nous l'avons vu dans les généralités, la pierre angulaire du traitement concernant les tumeurs neuroendocrines, à l'exception des carcinomes à petites cellules, est la chirurgie d'exérèse lorsqu'elle est possible. Ensuite, en fonction du résultat obtenu ou de l'extension de la maladie, des traitements complémentaires peuvent être instaurés. Il s'agit alors soit d'une chimiothérapie soit d'une radiothérapie médiastino-thoracique, soit les deux.

Ainsi, pour les tumeurs carcinoïdes typiques, un traitement chirurgical a été réalisé chez tous les patients à l'exception d'une femme de 77 ans qui n'a bénéficié que d'une surveillance. (cf *Table 5*)

Il a consisté en une lobectomie chez 18 patients, une résection atypique, une segmentectomie et une pneumonectomie chez 1 seul patient à chaque fois.

Un seul patient a bénéficié d'un traitement complémentaire par chimiothérapie à base de 5-Fluoro-uracile et de streptozotocine, devant l'apparition de métastases médiastinales et hépatiques 8 ans après le diagnostic initial et 1 an après l'apparition d'un syndrome carcinoïde.

Pour les tumeurs carcinoïdes atypiques, 10 personnes sur 12 ont bénéficié d'un traitement chirurgical. En effet, deux patients n'ont relevé que d'une thoracotomie exploratrice, sans exérèse, l'un devant une atteinte médiastinale avancée (classé d'emblée T2N3M0) et une analyse anatomopathologique

extemporanée en faveur d'un carcinome à petites cellules, l'autre devant une atteinte pleurale et médiastinale majeure et une extemporanée en faveur d'un carcinome très peu différencié. Pour ces deux patients, le traitement a consisté en une radio-chimiothérapie (protocole VIP), avec en plus une irradiation cérébrale pour celui qui était suspect d'un carcinome à petites cellules.
(cf *Table 5*)

Pour les autres, le traitement chirurgical a été :

- une lobectomie pour 8 des 10 patients opérés.
- une bilobectomie pour un patient
- une résection atypique chez un seul patient

La moitié des patients opérés n'ont pas eu besoin de traitement complémentaire (tous T2N0M0), l'autre a reçu une radiothérapie médiastino-thoracique complémentaire (4 patients sur 5, 2 T2N1M0 et 2 T2N2M0) ou une radio-chimiothérapie (1 patient sur 5, T4N1M0 après découverte opératoire d'un autre nodule dans le même lobe, protocole Carboplatine-Etoposide).

Pour les LCNE, tous les patients furent opérés. 10 patients sur 15 ont relevé d'une lobectomie, 5 d'une pneumonectomie.

Un tiers d'entre eux n'a pas bénéficié de traitement complémentaire (5 patients sur 15, 1 T2N1M0, 2 T2N0M0 et 2 T1N0M0).

Pour les autres :

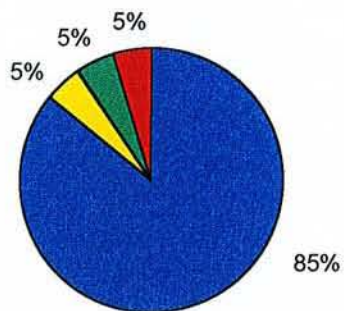
- 2 personnes ont eu une chimiothérapie seule (1 patient T4(pleural)N2M0 selon un protocole Cisplatine-Etoposide, l'autre T3N0M0 selon le même protocole).
- 3 patients ont été irradiés (1 T3N2M0, 1 T2N1M0, 1 T1N1M0).
- 5 patients ont reçu un traitement radio-chimiothérapique (1 T4(pleural)N2M0, 1 T3N0M0, 1 T2N2M0 et 2 T2N1M0. Les protocoles utilisés ont été Cisplatine-Etoposide et VIP).

Table 5 : Patients n'ayant pas bénéficié d'un traitement chirurgical.

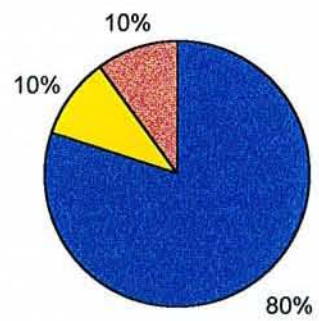
<i>Age</i>	<i>Sexe</i>	<i>Tabac</i>	<i>Histologie</i>	<i>TNM</i>	<i>Circonstance de découverte</i>	<i>Examen du diagnostic de certitude</i>	<i>Raison de l'abstention chirurgicale</i>	<i>Issue</i>
77	F	Non	Typique	T2N0M0	Fortuite sur Rx Thorax	Ponction transpariétale sous scanner	Age et état général	Surveillance. RAS à 2 ans
69	M	Oui	Atypique	T2N3M0	Bronchite traînante	Thoracotomie	Extension médiastinale importante et extemporanée en faveur petites cellules	Radio- chimiothérapie. Décès à 2 ans
61	M	Oui	Atypique	T4N3M0	Fortuite sur Rx Thorax	Thoracotomie	Extension médiastinale et pleurale et extemporanée en faveur carcinome très peu différencié	Radio- chimiothérapie. Décès à 3 ans

Traitement chirurgical

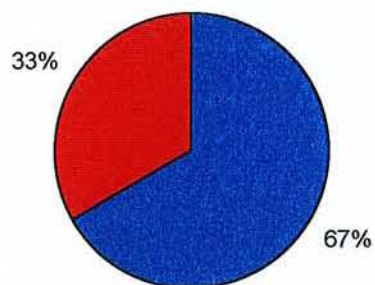
Carcinoïdes Typiques:



Carcinoïdes Atypiques:



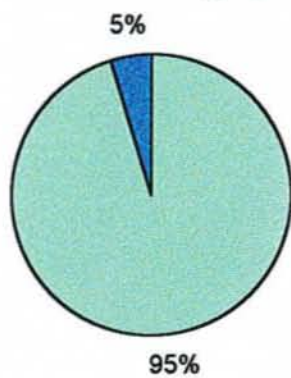
LCNE:



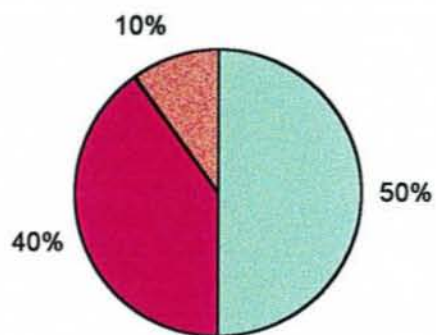
- Lobectomie
- Bilobectomie
- Pneumonectomie
- Résection atypique
- Segmentectomie

Traitement Complémentaire

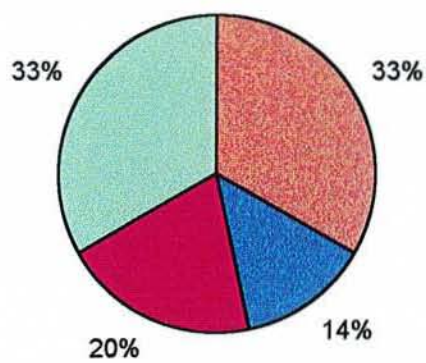
Carcinoïdes Typiques:



Carcinoïdes Atypiques:



LCNE:



□ Aucun

■ Chimiothérapie

■ Radiothérapie

■ Chimio-radiothérapie

12) Evolution métastatique :

Si une évolution métastatique a rarement été retrouvée d'emblée lors du diagnostic, elle concerne toutes les tumeurs neuroendocrines, selon une fréquence et un délai d'apparition variables. En effet, contrairement aux idées reçues, même les tumeurs carcinoïdes typiques ont un pouvoir métastatique et ne sont donc absolument pas des tumeurs bénignes.

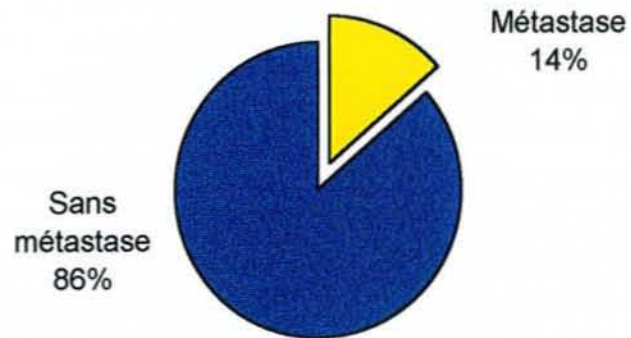
Pour les carcinoïdes typiques, 3 patients sur 22 ont présenté des localisations secondaires à distance. Dans les trois cas il y a eu apparition de métastases hépatiques, avec une évolution lente et isolée chez 2 patients (métastases hépatiques retrouvées 8 ans après le diagnostic initial, au décours d'un syndrome carcinoïde pour l'un, 2 ans après et devant des anomalies biologiques hépatiques pour le second). Pour la dernière personne, aux métastases hépatiques mises en évidence 2 ans après le diagnostic inaugural, se sont ajoutées une carcinomatose péritonéale et des métastases osseuses, avec une évolution rapide vers le décès.

En ce qui concerne les carcinoïdes atypiques : un tiers des patients a présenté une évolution métastatique. Chez un seul patient, une localisation cérébrale a été découverte lors du bilan d'extension initial (le patient est décédé 2 ans après, en ayant bénéficié d'un traitement chimio-radiothérapique). Pour les trois autres, on note l'apparition de métastases cérébrales 2 ans ½ après le diagnostic initial pour le premier, d'une métastase choroïdienne oculaire 6 mois après et ayant bénéficié d'une énucléation pour le second. Le troisième a présenté des localisations secondaires multiples (os, foie), 2 ans après le diagnostic inaugural, avec une évolution rapidement fatale.

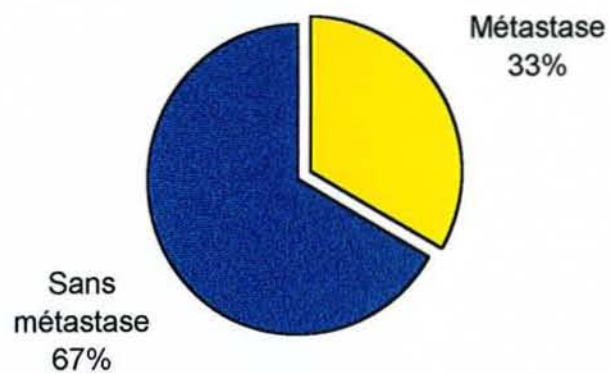
Pour les LCNE, 7 patients sur 15 ont manifesté des métastases. Pour 4 d'entre eux, le site métastatique a été cérébral (avec un délai d'apparition par rapport à la prise en charge initiale de 1 mois (décès 8 mois après la découverte de métastases), 2 mois (décès 9 mois après), 6 mois (décès 7 mois après) et 19 mois (décès 1 mois après)). Deux de ces patients porteurs de métastase cérébrale ont aussi présenté une métastase de l'intestin grêle pour l'un et une métastase pancréatique pour l'autre. On note par ailleurs un cas d'évolution métastatique hépatique et surrénalienne (découverte 18 mois après le diagnostic primitif et avec un décès 17 mois après cette constatation évolutive), et un cas d'évolution métastatique osseuse (11 et 1 mois).

Evolution métastatique

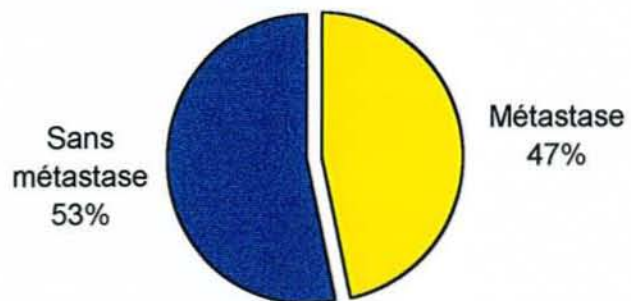
Carcinoïdes Typiques :



Carcinoïdes Atypiques :



LCNE :



13) Survies :

La période moyenne de suivi pour la totalité des patients est de 5 ans et 8 mois après le diagnostic, avec des extrêmes s'étalant de 0 à 9 ans. Elle est respectivement de 7,3 ans pour les carcinoïdes typiques (de 0 à 9 ans), de 4,4 ans pour les atypiques (de 0 à 7 ans) et de 2,4 pour les LCNE (de 0 à 5 ans).

La survie globale pour les 49 patients est de 58 % à 5 ans (cf *Graphique 1*).

Pour les tumeurs carcinoïdes typiques, la survie à 5 ans est de 83 %.

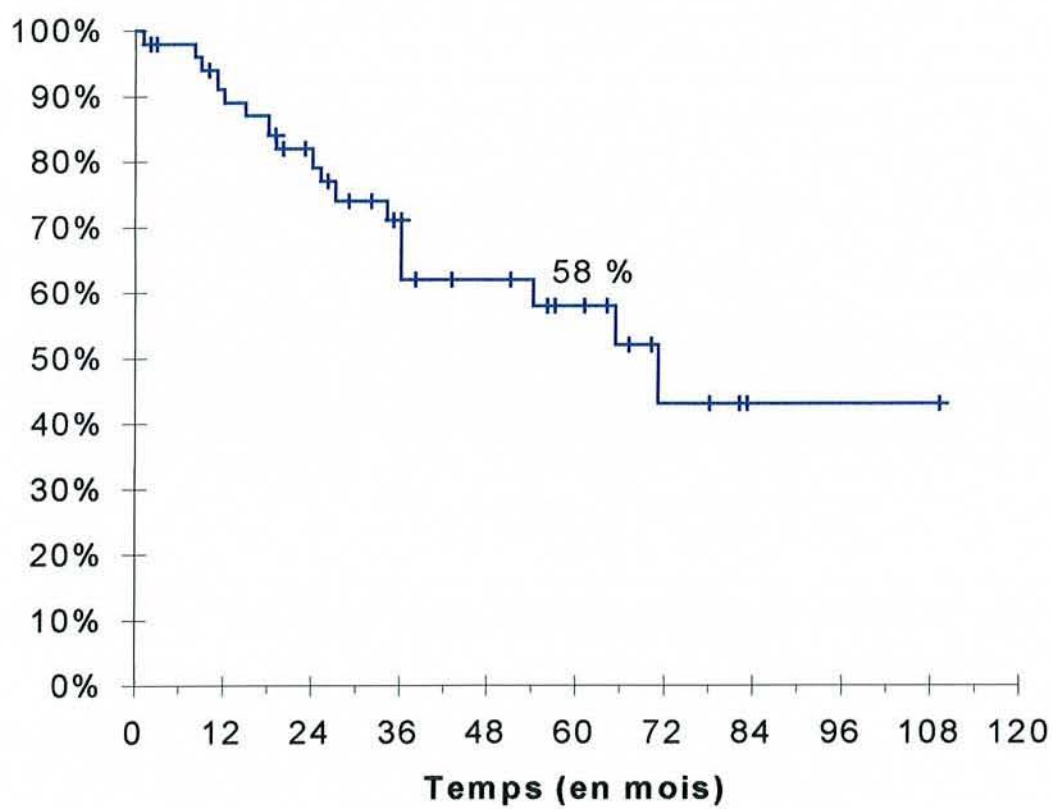
Elle est de 55 % pour les atypiques et de 13 % pour les LCNE (cf *Graphique 2*).

Parmi les 4 décès chez les porteurs d'un carcinoïde typique, un seul est lié à une évolution terminale et métastatique de l'affection, 3 ans après son diagnostic (un décès par infarctus du myocarde, un décès après un œdème aigu du poumon et un décès dont l'étiologie n'a pu être retrouvée).

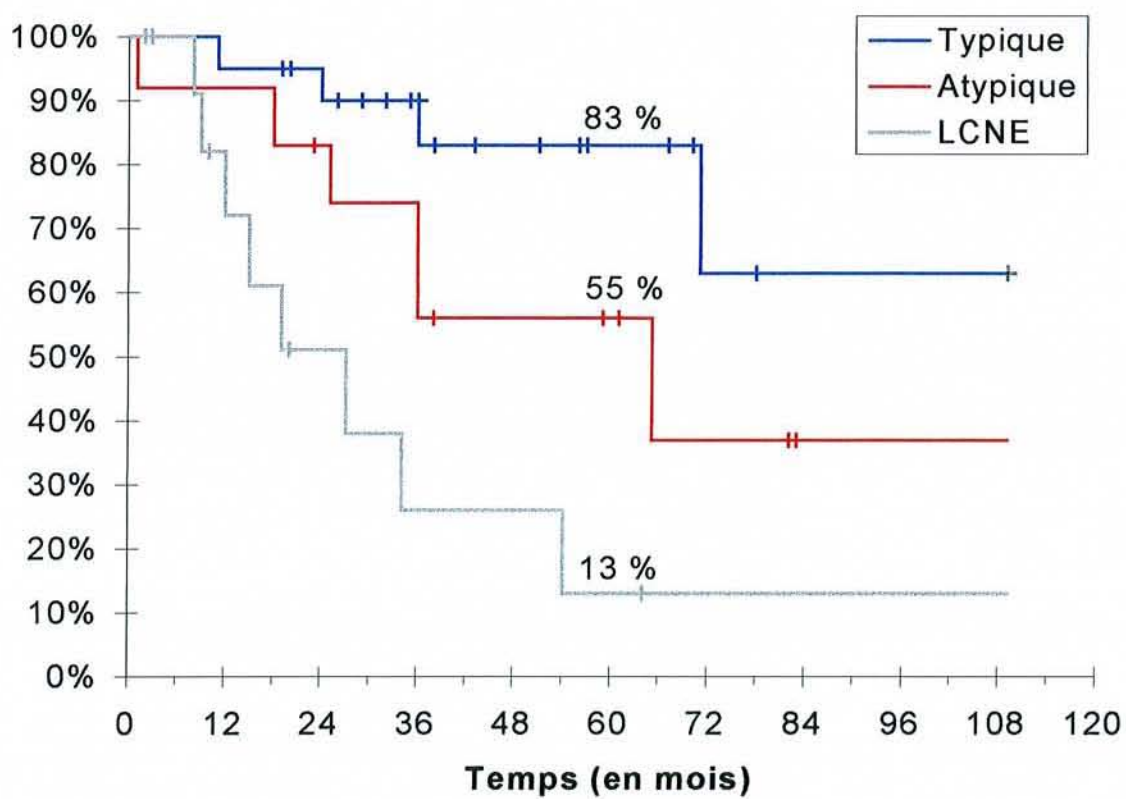
Pour les atypiques, 6 des 8 décès sont de façon certaine liés à la maladie, intervenus de 1 à 5 ans après le diagnostic (un décès par mort subite, un autre par insuffisance respiratoire aiguë chez un patient aussi atteint d'un syndrome d'apnées obstructives du sommeil).

Enfin, pour les LCNE la totalité des 8 décès arrivés entre 8 mois et 4 ans ½ après la prise en charge, sont à mettre sur le compte d'une évolution terminale néoplasique.

Graphique 1 : Survie globale de la population étudiée.



Graphique 2 : Survies comparées des carcinoïdes typiques, atypiques et carcinomes neuroendocrines à grandes cellules.



Discussion

En cette fin de siècle, les tumeurs neuroendocrines bronchopulmonaires ont particulièrement attiré l'attention de l'ensemble de la communauté médicale, au travers des modifications récentes intervenues dans leur classification internationale [11].

Si celles-ci ont toujours attisé la curiosité du clinicien, et il suffit de consulter la riche littérature qui leur est consacrée pour s'en convaincre, ce sont bien l'évolution des connaissances anatomopathologiques et l'amélioration des techniques qui ont permis une clarification de leur démembrement.

En effet, le spectre des tumeurs neuroendocrines pulmonaires regroupe désormais des affections très diverses, depuis les carcinoïdes typiques aux carcinomes à petites cellules, en passant par les carcinoïdes atypiques et carcinomes neuroendocrines à grandes cellules (LCNE). Mais leur reconnaissance n'a d'intérêt que si elle s'appuie sur des entités cliniques différentes, à l'évolutivité spécifique, conditionnant un pronostic distinct.

Et tout le mérite de cette nouvelle classification internationale de l'OMS, intervenue en 1999, est bien là. Elle individualise désormais les carcinoïdes typiques à malignité de bas grade, les atypiques à malignité intermédiaire, les LCNE à malignité de haut grade et les carcinomes à petites cellules aussi à malignité de haut grade. Elle est l'aboutissement de plusieurs classifications, modifiées au fur et à mesure de l'extension des connaissances concernant ces tumeurs malignes [6-10].

La principale nouveauté, par rapport aux autres classifications, réside en la distinction des LCNE, non reconnus de façon internationale jusqu'ici, à mi chemin entre les carcinoïdes atypiques et les carcinomes à petites cellules, avec lesquels ils étaient confondus auparavant [6,8,9]. Par ailleurs, si la dénomination

des tumeurs carcinoïdes reste la même, sous les termes de typiques et atypiques, les critères distinctifs anatomopathologiques sont maintenant beaucoup plus restrictifs, avec une attention toute particulière concernant leur activité mitotique respective [10,11].

Les études ayant amené à la validation de cette nouvelle classification sont pour la plupart des études de survie, qui individualisent effectivement 4 profils évolutifs différents en fonction de chaque groupe histologique [10].

Notre étude s'inspire de cette méthodologie afin de vérifier à l'échelon local, la réalité de ces distinctions anatomo-cliniques au sein des tumeurs neuroendocrines bronchopulmonaires.

Tout sépare carcinoïdes typiques et carcinomes à petites cellules, dans l'éventail des tumeurs bronchopulmonaires neuroendocrines. Les premiers sont des tumeurs rares, retrouvées dans seulement 1 à 2 % des tumeurs malignes pulmonaires [1,2,35] et ont une longue histoire naturelle, tandis que les seconds en représentent 20 à 25 % et leur survie se mesure en mois [43,44]. En revanche, la distinction clinique des tumeurs carcinoïdes typiques, atypiques et carcinomes neuroendocrines à grandes cellules est beaucoup plus délicate.

C'est pourquoi, nous avons délibérément limité notre étude à ces trois types histologiques, excluant ainsi les carcinomes à petites cellules dont la reconnaissance aisée et la prise en charge sont abondamment commentées dans la littérature ancienne et récente.

Si le sexe ratio est presque équilibré pour les tumeurs carcinoïdes typiques [46-48], une très grande majorité masculine se détache pour les atypiques et les LCNE [44]. Toutefois, comme pour l'âge moyen lors du diagnostic, il n'y a pas

de corrélation statistiquement significative avec les trois groupes histologiques. Il existe bien une différence de 10 ans entre les CT et les deux autres catégories, mais la grande variabilité des âges moyens lors de la découverte d'un CT par rapport aux autres (de 23 à 76 ans) ne permet pas de conclure formellement, contrairement à certaines études qui en font état [26,48,54].

En revanche, le tabagisme joue un rôle indiscutable et authentifié dans notre série, dans l'épidémiologie des carcinoïdes atypiques et LCNE, alors qu'il n'intervient pas dans celle des CT. Sur ce point, la littérature est parfaitement concordante en ce qui concerne les CT et LCNE [4,39,45-47], par contre, elle est beaucoup plus mesurée en ce qui concerne le CA, ne concluant qu'à une relation probable entre tabac et ce dernier [39,47].

La plupart des patients porteurs d'un carcinoïde bronchique typique est, soit asymptomatique, soit victime d'une symptomatologie infectieuse bronchopulmonaire traînante ou récidivante (32 % pour chaque catégorie dans notre série). L'hémoptysie, si elle peut aussi révéler un carcinoïde typique ou un LCNE dans respectivement 18 et 7 % des cas, est le mode de révélation le plus fréquent des CA (33 % dans notre étude). Les LCNE, volontiers plus périphériques, se retrouvent généralement au décours de bronchites ou pneumopathies torpides (39 % des cas). Mais aucun tableau clinique n'est spécifique d'une classe histologique [48,55-57,73].

Le syndrome carcinoïde est, quant à lui, une présentation rare (3 % dans notre étude), observée dans un seul cas de CT et signant une évolution métastatique hépatique [1,48,56].

L'imagerie n'est pas plus discriminante que la présentation clinique. Une radiographie thoracique de face normale est plutôt l'apanage des CT avec 18 % des cas, mais elle peut aussi l'être dans 8 % des CA. Tous les clichés pulmonaires de LCNE observés dans cette série furent anormaux. Néanmoins aucune corrélation statistique fiable ne peut être retirée, et la bibliographie ne retrouve aucune observation similaire (taux de clichés normaux de 7 à 10 % pour les carcinoïdes bronchiques tous confondus, [48,57]). On observe beaucoup plus souvent soit une opacité arrondie, soit un infiltrat parenchymateux, selon la localisation centrale ou périphérique de la tumeur.

La tomodensitométrie thoracique est d'un grand intérêt en précisant la localisation exacte de la tumeur et son extension loco-régionale avec une attention toute particulière pour fixer le statut ganglionnaire médiastinal, de grande valeur pronostique selon certains [48,53,86].

Le diagnostic anatomopathologique de certitude est majoritairement apporté par l'analyse des biopsies bronchiques réalisées lors de la fibroscopie souple, pour les carcinoïdes typiques. Pour les atypiques, cet examen endoscopique n'a été contributif que dans la moitié des cas et un recours à une thoracotomie a été indispensable pour l'obtention formelle d'une histologie dans plus d'un cas de LCNE sur deux.

Ces constatations peuvent être expliquées par deux raisons principales.: tout d'abord, par la nette prédominance centrale des tumeurs carcinoïdes typiques, ainsi facilement accessibles à l'endoscopie trachéo-bronchique [48,54,55,73], et ensuite, par la difficulté d'identification anatomopathologique précise de ces tumeurs malignes sur des prélèvements de petite taille [76,77]. Le risque de confusion avec un autre carcinome pulmonaire non à petites cellules ou même avec un petites cellules, est particulièrement élevé pour les LCNE mais aussi dans une moindre mesure pour les atypiques [48,90].

Aucune extension métastatique à distance lors du diagnostic n'a été retrouvée dans notre série, et ce, quel que soit le type histologique. En revanche, une atteinte lymphatique médiastinale est souvent retrouvée chez les LCNE (60 % des cas) et chez les carcinoïdes atypiques (40 % des cas). Ainsi, ce statut ganglionnaire est dans notre étude, significativement corrélé aux sous groupes anatomopathologiques. Toutefois sa valeur pronostique péjorative souvent relevée dans la bibliographie [48,56,57] est maintenant controversée, et elle n'est probablement qu'une conséquence de son fort attachement aux types histologiques à malignité de haut grade. A tel point que certaines équipes ne recourent pas à une médiastino-biopsie première en cas de doute, dès lors que le diagnostic de tumeur carcinoïde est établi [90,92].

Le traitement de choix reste la chirurgie d'exérèse complète, à chaque fois qu'elle est possible, et elle est associée à un curage ganglionnaire dès lors qu'une atteinte médiastinale est suspectée [48,52,54-58,90,92]. Une chirurgie conservatrice est préférée en cas de tumeur carcinoïde typique [48,52-57,73].

L'indication d'un traitement adjuvant pour les carcinoïdes atypiques et LCNE est elle aussi controversée, car les carcinoïdes typiques et atypiques ont depuis longtemps fait la preuve de leur faible radio ou chimiosensibilité [91,92]. En revanche, les carcinomes neuroendocrines semblent bien avoir une sensibilité intermédiaire entre ces carcinoïdes et les carcinomes à petites cellules [96]. Mais, malgré des taux de réponse pouvant atteindre plus de 60 %, lors de traitements par chimiothérapie active sur les carcinomes à petites cellules, aucun gain de survie formel n'a pu être démontré pour ces LCNE [55,91].

Il n'existe donc pas de consensus mais, la plupart des équipes proposent la délivrance d'une chimiothérapie adjuvante lors de dissémination métastatique de

ces tumeurs carcinoïdes et il est recommandé de procéder à une radiothérapie médiastino-pulmonaire en cas d'atteinte N2 [92,93].

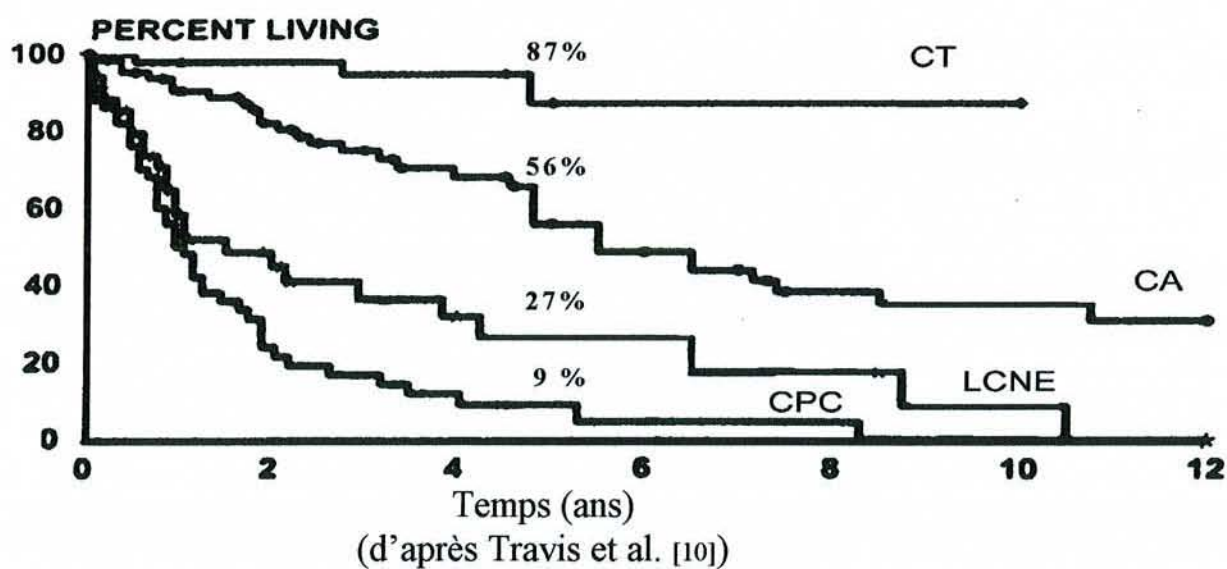
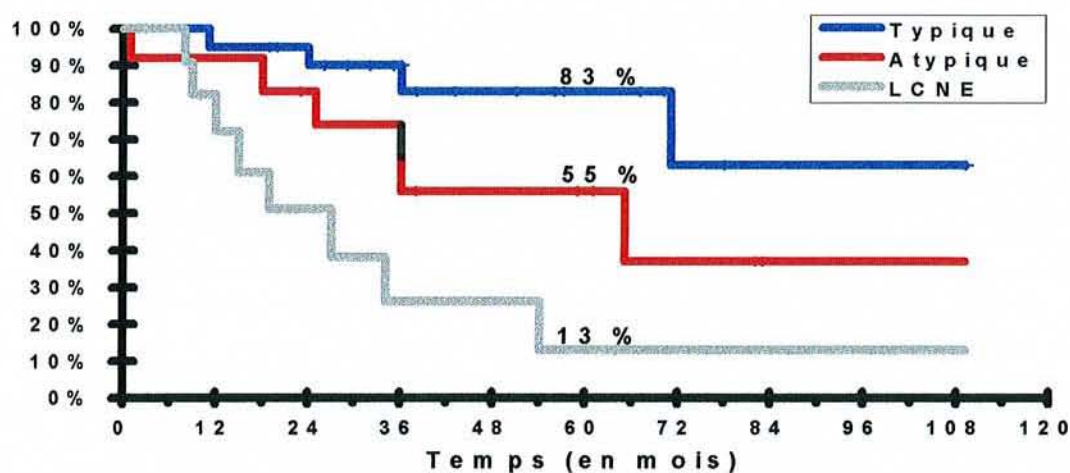
Pour ce qui est des LCNE, certaines équipes réalisent une chimiothérapie active sur les carcinomes à petites cellules tandis que d'autres utilisent des schémas thérapeutiques inspirés du traitement des carcinomes non à petites cellules.

La possibilité d'une évolution métastatique à distance, quel que soit le sous type histologique de ces tumeurs neuroendocrines bronchopulmonaires, confirme s'il était encore nécessaire, leur caractère éminemment malin. Bien sûr, ce degré de malignité est à l'évidence différent selon le type histologique : bas pour les carcinoïdes typiques, intermédiaire pour les atypiques et très élevé pour les LCNE. Les localisations secondaires sont quant à elles communes, classiques et non spécifiques (hépatiques, osseuses, cérébrales...).

Enfin, la survie est très significativement dépendante du type anatomopathologique de la tumeur neuroendocrine retrouvée. Elle est de plus de 80 % à 5 ans pour les carcinoïdes typiques, 55 % pour les atypiques et 13 % pour les LCNE. Ces résultats sont globalement inférieurs à ceux retrouvés dans la littérature, mais ils correspondent néanmoins à 3 entités cliniques d'évolution très différentes. Par rapport à l'étude princeps de Travis à l'origine de la nouvelle classification internationale de 1999 [11], les survies à 5 ans des carcinoïdes typiques et atypiques (respectivement à 87 et 56 %) sont comparables à notre série.

Par contre, la survie à 5 ans des carcinomes neuroendocrines à grandes cellules est dans notre étude, la moitié de celle notée par Travis (cf *Graphique 3*). Elle reste cependant significativement supérieure à celle des carcinomes à petites cellules, disponible dans la littérature (en général de l'ordre de 8 %) [102,125].

Graphique 3 : Comparaison entre les survies des CT, CA et LCNE retrouvées dans notre série et celles d'après Travis et al.



Conclusions

La révision récente par l'OMS de la classification histologique des tumeurs pulmonaires et pleurales, a particulièrement intéressé les tumeurs neuroendocrines bronchopulmonaires.

Son premier mérite est d'offrir une nomenclature internationale utilisable par tous, propice à une meilleure diffusion et à une transmission plus large des connaissances concernant ces tumeurs malignes.

Mais, au delà de cette vertu universelle, elle permet à tout clinicien confronté au cas particulier d'un patient atteint par l'une de ces affections, d'approcher son potentiel évolutif et d'améliorer ainsi sa prise en charge thérapeutique.

En effet, les nouveaux critères anatomopathologiques de définition des tumeurs neuroendocrines, individualisent sans équivoque, quatre entités cliniques bien distinctes au degré de malignité spécifique, et que les seules circonstances de découverte, la symptomatologie et l'imagerie ne peuvent présager.

Dans l'éventail de ces pathologies malignes bronchopulmonaires, les carcinomes neuroendocrines à grandes cellules méritent une attention toute particulière. D'abord parce qu'il sont de reconnaissance récente, puisque leur identification officielle et internationale a été inaugurée avec cette nouvelle classification de 1999. Ensuite parce que leur évolution naturelle est extrêmement péjorative, très proche de celle des redoutables carcinomes à petites cellules. Il est donc à espérer que les progrès futurs réalisés dans la connaissance de ces LCNE pourront améliorer leur survie en permettant une thérapeutique mieux adaptée. Car actuellement les études qui leur sont spécifiquement consacrées sont rares et

la difficile question du choix du traitement adjuvant ou complémentaire après une chirurgie d'exérèse demeure encore en suspens.

Tout reste donc à faire pour ces LCNE. Cependant, nous disposons désormais, au travers de cette nouvelle classification, d'un outil fiable pour les identifier, facilitant ainsi la réalisation des études cliniques et essais thérapeutiques à venir.

Références Bibliographiques

1. Harpole DH Jr, Feldman JM, Buchanan S, Young WG, Wolfe WG. Bronchial carcinoid tumors : a retrospective analysis of 126 patients. *Ann Thorac Surg* 1992 ; 54 :50-5.
2. Vadasz P, Palffy G, Egervary M, Schaff Z. Diagnosis and treatment of bronchial carcinoid tumors : clinical and pathological review of 120 operated patients. *Eur J Cardiothorac Surg* 1993 ;7 :8-11.
3. Hamperl H. Uber gutartige bronchialtumoren (Cylindrome und carcinoide). *Virchows Arch (pathol Anat)* 1937 ;300 :46-88.
4. Lubarsch O. Ueber den primären Krebs des Ileum, nebst Bemerkungen über das gleichzeitige Vorkommen von Krebs und Tuberkolose. *Virchows Arch* 1888 ;111 :280-317.
5. Oberndorfer S. Karzinoide tumoren des Dünndarms. *Frankf Z Pathol* 1907 ;1 :425-9.
6. Arrigoni MG, Woolner LB, Bernatz PE. Atypical carcinoid tumors of the lung. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1972 ;64 :413-21.
7. Gould VE, Linnoila RI, Memoli VA et al. Neuroendocrine cells and neuroendocrine neoplasms of the lung. *Ann Pathol* 1983 ;18 :287-330.
8. World Health Organization. Histological Typing of lung tumours. 1st ed. Geneva : World Health Organization, 1967
9. World Health Organization. Histological Typing of lung tumours. 2d ed. Geneva : World Health Organization, 1981
10. Travis WD, Rush W, Flieder DB, Falk R, Fleming MV, Gal AA, Koss MN. Survival analysis of 200 pulmonary neuroendocrine tumors with clarification of criteria for atypical carcinoid and its separation from typical carcinoid . *Am J surg Pathol* 1998 ;22(8) :934-44.
11. World Health Organization. Histological Typing of lung and pleural tumours. 3rd ed. International Histological Classification of Tumours: World Health Organization, 1999
12. Becker KL. The coming of age of a bronchial epithelial cell. *Am Rev Respir Dis* 1993 ;148 :1166-8.
13. McDowell EM, Wilson TS, Trump BF. Atypical endocrine tumors of the lung. *Arch Pathol Lab Med* 1981 ;105 :20-8.
14. Pearse AGE. The APUD cell concept and its implications in pathology. *Pathol Ann* 1974 ;9 :27-41.
15. Carey FA, Save VE. Neuroendocrine differentiation in lung cancer. *J Pathol* 1997 ;182 :9-10.

16. Gould VE, Linnoila RI, Memoli VA, Warren WH. Neuroendocrine components of the bronchopulmonary tract : hyperplasias, dysplasias, and neoplasms. *Lab Invest* 1983 ;49 :519-37.
17. Paladugu RR, Benfield JR, Pak HY, Ross RK, Teplitz RL. Bronchopulmonary Kulchitsky cell carcinomas : a new classification scheme for typical and atypical carcinoids. *Cancer* 1985 ;55 :1303-11.
18. Pernow B, Waldenström J. Determination of 5-hydroxytryptamine, 5-hydroxyindole acetic acid, and histamine in 33 cases of carcinoid tumor (argentaffinoma). *Am J Med* 1957 ;23 :16-25.
19. Limper AH, Carpenter PC, Scheithauser B, Staats BA. The Cushing syndrome induced by bronchial carcinoid tumours. *Ann Intern Med* 1992 ;117 :209-14.
20. Feldman J. Increased dopamine production in patients with carcinoid tumors. *Metabolism* 1985 ;34 :255-60.
21. Skrabanek P, Cannon D, Kirrane J, Powell D. Substance P secretion by carcinoid tumours. *Ir J Med Sci* 1978 ;147 :47-9.
22. Feldman JM, O'Dorisio TM. Role of neuropeptides and serotonin in the diagnosis of carcinoid tumors. *Am J Med* 1986 ;81 :suppl 6B :41-8.
23. Sandler M, Karim SM, Williams ED. Prostaglandins in amine-peptide-secreting tumours. *Lancet* 1968 ;2 :1053-4.
24. Lucas KJ, Feldman JM. Flushing in the carcinoid syndrome and plasma kallikrein. *Cancer* 1986 ;58 :2290-3.
25. Hirsch FR, Matthews MJ, Aisner S et al. Histopathologic classification of small cell lung cancer. Changing concepts and terminology. *Cancer* 1988 ;62 :973-7.
26. Travis WD, Linnoila RI, Tsokos MG et al. Neuroendocrine tumors of the lung with proposed criteria for large cell neuroendocrine carcinoma. *Am J Surg Pathol* 1991 ;15 :529-53.
27. Travis WD. Classification of neuroendocrine tumours of the lung. *Lung Cancer* 1997 ;18 suppl 2 :43-4.
28. Guigay J, Ruffié P, Regnard JF et al. Resected neuroendocrine lung tumors : preliminary results of a French prospective study. *Lung Cancer* 1997 ;18 Suppl 1 :103.
29. Warren WH, Faber LP, Gould VE. Neuroendocrine neoplasms of the lung. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1989 ;98 :321-2.
30. Sheppard MN. Neuroendocrine differentiation in lung tumours. *Thorax* 1991 ;46 :843-50.
31. Hammond E, Sause WT. Large cell neuroendocrine tumors of the lung. Clinical significance and histopathologic definition. *Cancer* 1985 ;56 :1624-9.

32. Mooi WJ, Dewar A, Spingall D et al. Non-small cell lung carcinoma with neuroendocrine features. A light microscopic, immunohistochemical and ultrastructural study of 11 cases. *Histopath* 1988 ;13 :329-37.
33. Graziano SL, Mazid R, Newman N et al. The use of neuroendocrine immunoperoxidase markers to predict chemotherapy response in patients with non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1989 ;7 :1398-406.
34. Berendsen HH, De Leij L, Poppema S et al. Clinical characterization of non-small cell lung cancer tumors showing neuroendocrine differentiation features. *J Clin Oncol* 1989 ;7 :1614-20.
35. Carter D, Yesner R. Carcinomas of the lung with neuroendocrine differentiation . *Semin Diagn Pathol* 1985 ;2 :235-54.
36. Guigay J, Ruffié P : Tumeurs neuroendocrines pulmonaires. Chap 45 p :441-447 .*Cancers bronchopulmonaires de Milleron B et Depierre A. 1998 édition Arnette.*
37. Wang LT, Wilkins EW Jr, Bode HH. Bronchial carcinoid tumors in pediatric patients. *Chest* 1993 ;103 :1426-28.
38. Lack EE, Harris GB, Eraklis AJ, Vawter GF. Primary bronchial tumors in childhood. A clinicopathologic study of six cases. *Cancer* 1983 ;51 :492-7.
39. Godwin J. Carcinoid tumors :an analysis of 2837 cases. *Cancer* 1975 ;36 :560-9.
40. Modlin IM, Sandor A. An analysis of 8305 cases of carcinoid tumors. *Cancer* 1997 ;79 :813-29.
41. Berge T, Linell F. Carcinoid tumours : frequency in a defined population during a 12-years period. *Acta Pathol Microbiol Scand [A]* 1976 ;84 :322-30.
42. Lehy T, Mignon M, Cadiot G et al. Gastric endocrine cell behaviour in Zollinger-Ellison patients on long term potent antisecretory treatment. *Gastroenterology* 1989 ;96 :1029-40.
43. Parkin DM, Pisani P, Ferlay J. Estimates of worldwide incidence of eighteen major cancers in 1985. *Int J Cancer*. 1993 ;54 :594-606.
44. Hinson JA, Perry MC. Small cell lung cancer. *CA Cancer J Clin* 1993 ;43 :216-25.
45. Travis WD, Hasleton P, Brambilla E et al. Neuroendocrine tumors of the lung : pronostic factors in 152 cases. *Lung Cancer* 1997 ;18 Suppl 1 :171-2.
46. Dusmet ME, Mc Kneally MF. Pulmonary and thymic carcinoid tumors. *World J Surg* 1996 ;20 :189-95.
47. Grote TH, Macon WR, Davis B, Greco FA, Johnson DH. Atypical carcinoid of the lung : a distinct clinicopathologic entity. *Chest* 1988 ;93 :370-75.

48. Mc Caughan BC, Martini N, Bains MS. Bronchial carcinoids. Review of 124 cases. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1985 ;89 :8-17.
49. El-Naggar AK, Ballance W, Karim FW, et al. Typical and atypical bronchopulmonary carcinoids. A clinicopathologic and flow cytometric study. *Am J Clin Pathol* 1991 ;95 :828-34.
50. Albain KS, Crowley JJ, Leblanc M et al. Determinants of improved outcome in small cell lung cancer : an analysis of the 2580 patients Southwest Oncology Group data base. *J Clin Oncol* 1990 ;8 :1563-74.
51. Wolf M, Holle R, Hans K et al. Analysis of prognostic factors in 766 patients with small cell lung cancer : the role of sex as a predictor for survival. *Br J Cancer* 1991 ;63 :986-92.
52. Okike N, Bernatz PE, Woolner LB. Carcinoid tumors of the lung. *Ann Thorac Surg* 1976 ;22 :270-7.
53. Torre M, Barberis M, Barbieri B, Bonacina E, Belloni P. Typical and atypical bronchial carcinoids. *Resp Med* 1989 ;83 :305-8.
54. Smolle-Juttner FM, Popper H, Klemen H et al. Clinical features and therapy of typical and atypical bronchial carcinoid tumors (grade 1 and grade 2 neuroendocrine carcinoma). *Eur J Cardiothorac Surg* 1993 ;7 :121-5.
55. Marty-Ané CH, Costes V, Pujol JL, Alauzen M, Baldet P, Mary H. Carcinoid tumors of the lung : do atypical features require aggressive management ? *Ann Thorac Surg* 1995 ;59 :78-83.
56. Rea F, Binda R, Spreafico G et al. Bronchial carcinoids : a review of 60 patients. *Ann Thorac Surg* 1989 ;47 :412-4.
57. Chughtai TS, Morin JE, Sheiner NM, Wilson JA, Mulder DS. Bronchial carcinoid - twenty years' experience defines a selective approach. *Surgery* 1997 ;122 :801-8.
58. Kulke MH, Mayer RJ. Carcinoid tumors. *N Engl J Med* 1999 ;340(11) :858-68.
59. Thorson A, Björck G, Björkman G, Waldenström J . Malignant carcinoid of the small intestine with metastases to the liver, valvular disease of the right side of the heart (pulmonary stenosis and tricuspid regurgitation without septal defects), peripheral vasomotor symptoms, bronchoconstriction, and an unusual type of cyanosis : a clinical and pathological syndrome. *Am Heart J* 1954 ;47 :795-817.
60. Davis Z, Moertel CG, Mellrath DC. The malignant carcinoid syndrome. *Surg Gynecol Obstet* 1973 ;137 :637-44.
61. Caplin ME, Buscombe JR, Hilson A, Jones A et al. Carcinoid tumour. *Lancet* 1998 ;352 :799-805.

- 62.Robiolo PA, Rigolin VH, Wilson JS et al. Carcinoid heart disease : correlation of high serotonin levels with valvular abnormalities detected by cardiac catheterization and echocardiography. *Circulation* 1995 ;92 :790-5.
- 63.Pass HI, Doppman JL, Nieman L, Stovroff M et al. Management of the ectopic ACTH syndrome due to thoracic carcinoids. *Ann Thorac Surg* 1990 ;50 :52-7.
- 64.Hawkins F, Noro VS, Leon M et al. Acromegaly and bronchial carcinoid. Effect a removal of latter. *Chest* 1985 ;88 :149-52.
- 65.Carpenter PC. Diagnostic evaluation of Cushing's syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1988 ;17 :445-72.
- 66.Shrager JB, Wright CD, Wain JC, Torchiana DF et al. Bronchopulmonary carcinoid tumors associated with Cushing's syndrome : more aggressive variant of typical carcinoid. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1997 ;114 :367-75.
- 67.Magid D, Siegelman SS, Eggleston JC et al. Pulmonary carcinoid tumors : CT assessment. *J Comp Assist Tomogr* 1989 ;13 :244-7.
- 68.Zwiebel B, Austin J, Grimes M. Bronchial carcinoid tumors : assessment with CT of localisation intratumoral calcification in 31 patients. *Radiology* 1991 ;179 :483-6.
- 69.Rosado de Christenson ML, Abott GF, Kirejczyk WM, Galvin JR, Travis WD. From the Archives of the AFIP : Thoracic Carcinoids : Radiologic-Pathologic correlation. *Radiographics* 1999 ;19 :707-36.
- 70.Doppman JL, Pass HI, Nieman L et al. Detection of ACTH-producing bronchial carcinoid tumors : MR imaging versus CT. *Am J Roentgenol* 1991 ;156 :39-43.
- 71.Lamberts SW, Bakker WH, Reubi JC et al. Somatostatin-receptor imaging in the localization of endocrine tumours. *N Engl J Med* 1990 ;323 :1246-9.
- 72.Salyer DC, Salyer WR, Eggleston JC. Bronchial carcinoid tumors . *Cancer* 1975 ;36 :1522-37.
- 73.Stamatis G, Freitag L, Greschuchna D. Limited and radical resection for tracheal and bronchopulmonary carcinoid tumour. Report on 227 cases. *Eur J Cardiothorac Surg* 1990 ;4 :527-32.
- 74.Anderson C, Ludwig ME, O'Donnel M et al. Fine needle aspiration cytologyof pulmonary carcinoid tumor. *Acta Cytol* 1990 ;34 :505-10.
- 75.Forster B, Muller N, Miller R et al. Neuroendocrine carcinomas of the lung : clinical, radiologic and pathologic correlation. *Radiology* 1989 ;170 :441-5.
- 76.Sheppard MN. Nuclear pleomorphism in typical carcinoid tumours of the lung : problems in frozen section interpretation. *Histopathology* 1997 ;30 :478-80.

77. Thomas JSJ, Lamb D, Ashcroft T. How reliable is the diagnosis of small cancer using small biopsy specimens ? Thorax 1993 ; 48 :1135-39.
78. Denoix PF. Enquête permanente dans les centres anticancéreux. Bull Inst Nat Hyg 1946 ;1 :70-5.
79. Mountain CF. Revisions in the international system for staging lung cancer. Chest 1997 ;111 :1710-7.
80. Schirren J, Krysa S, Trainer S, Drings P, Vogt-Moykopf. Surgical treatment and results. Eur Respir Mon 1995 ,1:1,212-40.
81. Kwekkeboom DJ, Krenning EP, Bakker WH, Oei HY, Kooij PP, Lamberts SWJ. Somatostatin analogue scintigraphy in carcinoid tumours. The Rotterdam experience with more than 1000 patients. Eur J Nucl Med 1993 ;20 :283-92.
82. Weiss M, Yellin A, Husza'r M, Eisenstein Z, Bar-Ziv J, Krausz Y. Localization of adrenocorticotrophic hormone-secreting bronchial carcinoid tumor by somatostatin-receptor scintigraphy. Ann Intern Med 1994 ;121 :198-99.
83. Kvols LK, Reubi JC, Horisberger U et al. The presence of somatostatin receptors in malignant neuroendocrine tumor tissue predicts responsiveness to octreotide. Yale J Biol Med 1992 ;65 :505-18.
84. Janson ET, Golb A, Kalkner KM et al. A comparison between the efficacy of somatostatin receptor scintigraphy and that of *in situ* hybridization for somatostatin receptor subtype II messenger RNA to predict therapeutic outcome in carcinoid patient. Cancer Res 1996 ;56 :2561-5.
85. Erasmus JJ, Mac Adams HP, Patz EF Jr, Coleman RE, Ahuja V, Goodman PC. Evaluation of primary pulmonary carcinoid tumors using FDG PET. AJR 1998 ;170 :1369-73.
86. Gould PM, Bonner JA, Sawyer TE et al. Bronchial carcinoid tumors : importance of prognostic factors that influence patterns of recurrence and overall survival. Radiology 1998 ;208 :181-85.
87. Levasseur P, Rey A, Prudent J et al. Le traitement des tumeurs carcinoïdes des bronches. Série de 129 cas. Ann Chir : Chir Thorac Cardiovasc 1979 ;33 :530-2.
88. Cavaliere S, Venuta F, Foccoli P, Toninelli C, La Face B. Endoscopic treatment of malignant airway obstructions in 2008 patients. Chest 1996 ;110 :1536-42.
89. Sutedja TG, Schreurs AJ, Vanderschueren RG, Kwa B, Werf TS, Postmus PE. Bronchoscopic therapy in patients with intraluminal typical bronchial carcinoid tumor. Chest 1995 ;107 :556-58.
90. Schreurs AJ, Westermann CJ, Bosch JM, Vanderschueren RG, Riviere A, Knaepen PJ. A twenty-five-year follow up of ninety-three resected typical carcinoid tumors of the lung. J Thorac Cardiovasc Surg 1992 ;104 :1470-75.

- 91.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* 1997 ;63 :180-5.
- 92.Martini N, Zaman MB, Bains MS et al. Treatment and prognosis in bronchial carcinoids involving regional lymph nodes. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1994 ;107 :1-7.
- 93.Rusch VW, Klimstra DS, Venkatraman ES et al. Molecular markers help characterize neuroendocrine lung tumors. *Ann Thorac Surg* 1996 ;62 :798-810.
94. Moertel CG, Johnson CM, Mc Kusick MA et al. The management of patients with advanced carcinoid tumors and islet cell carcinomas. *Ann Intern Med* 1994 ;120 :302-9.
- 95.Rougier P, Lasser P, Roche A et al. Stratégie thérapeutique dans les tumeurs neuroendocrines abdominales : essai de synthèse. *In* : Rougier P, ed. Tumeurs neuroendocrines malignes. Paris : Arnette,1997 :15-122.
- 96.Moertel CG, Kvols LK, O'Connel MJ et al. Treatment of neuroendocrine carcinomas with combined etoposide and cisplatin. *Cancer* 1991 ;68 :227-32.
- 97.Que FC, Macorney DM, Kenneth PB et al. Hepatic resection for metastatic neuroendocrine carcinomas. *Am J Surg* 1995 ;169 :36-42.
- 98.Rusziweski P, Rougier P, Roche A et al. Hepatic arterial chemoembolization in patients with liver metastases of endocrine tumors. *Cancer* 1993 ;71 :2624-30.
- 99.Persson BC, Nobin A, Ahren B. Repeated hepatic ischemia as a treatment for carcinoid liver metastases. *World J Surg* 1989 ;13 :307-12.
- 100.Schupak KD, Wallner KE. The role of radiation therapy in the treatment of locally unresectable or metastatic carcinoid tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991 ;20 :489-95.
- 101.Moertel CG, Johnson CM, McKusick MA, Martin JK et al. The management of patients with advanced carcinoid tumors and islet cell carcinomas. *Ann Intern Med* 1994 ;120 :302-9.
- 102.Cohen MH, Matthews MJ. Small cell bronchogenic carcinoma : a distinct clinicopathologic entity. *Semin Oncol* 1978 ;5 :234-8.
- 103.Griffin CA, Lu C, Fishman EK et al. The rôle of computed tomography of the chest in the management of small cell cancer. *J Clin Oncol* 1984 ;141 :885-95.
- 104.Abrams J, Doyle LA, Aisner J. Staging prognostic features, and special considerations in small lung cancer. *Semin Oncol* 1988 ;15 :261-7.
- 105.Urban T,Chastang C, Vaylet F, Mathieu M, Leclerc P et al. for the « Petites cellules » Group. Prognostic significance of supraclavicular lymph nodes in small cell lung cancer. *Chest* 1998 ;114(6) :1538-41.

- 106.Minna JD. The molecular biology of lung cancer pathogenesis. *Chest* 1993 ;103(suppl 4) :449-56.
- 107.Ihde DC. Staging evaluation and pronostic factors in small cell lung cancer. *In* : Aisner J, ed. Lung cancer. New York, Churchill Livingstone, 1985 ;241-57.
- 108.Spiegelman D, Maurer H , Ware JH et al. Prognostic factors in small cell carcinoma of the lung - An analysis of 1521 patients. *J Clin Oncol* 1989 ;7 :344-54.
- 109.Gligorov J, Couteau C, Debourdeau P, Antoine M, Pene F, Milleron B. Le carcinome à petites cellules. *Bull Cancer* 1999 ;3(suppl FMC) :5-16.
- 110.Roswit B, Patno ME, Rapp R et al. The survival of patients with inoperable lung cancer : a large scale randomized study of radiation therapy versus placebo. *Radiology* 1968 ;90 :688-97.
- 111.Sagman U, Maki E, Evans WK et al. Small cell carcinoma of the lung : derivation of a prognostic staging system. *J Clin Oncol* 1991 ;9 :1639-49.
- 112.Albain KS, Crowley JJ, Leblanc M et al. Determinants of improved outcome in small cell lung cancer : an analysis of the 2580 patients Southwest Oncology Group Data Base. *J Clin Oncol* 1990 ;8 :1563-74.
- 113.Osterlind K, Andersen PK. Prognostic factors in lung canver : multivariate model based on 778 patients treated with chemotherapy with or without irradiation. *Cancer Res* 1986 ;46 :4189-94.
- 114.Sagman U, Leblanc M, Maki E et al. Verification of a multicenter prognostic model for small cell lung carcinoma. *Proc Annu Meet Am Soc Clin Oncol* 1993 ;12 :A1125.
- 115.Fox W, Scadding JG. Medical Research Council comparative trial of surgery and raditherapy for primary treatment of small-celled or oat-celled carcinoma of the bronchus. *Lancet* 1973 ;2 :63-5.
- 116.Prager RL, Foster S, Hainsworth JD et al. The feasibility of « adjuvant surgery » in limited stage small-cell carcinoma, a prospective evaluation. *Ann Thorac Surg* 1984 ;28 :622-6.
- 117.Ladd T, Pantidosi S, Thomas P et al. A prospective randomized trial to determine the benefit of surgical resection of residual disease following response of small cell lung cancer to combination chemotherapy. *Chest* 1994 ;106 :3205-35.
- 118.Arriagada R, Le Chevallier T. Regional disease in therapeutic approaches to small-cell lung cancer. *In* : Aisner J, Arriagada R, Green Mr et al. eds. Comprehensive textbook of thoracic oncology. Baltimore : Williams & Wilkins, 1996 ;457-95.
- 119.Bergsasel DE, Jenkin RDT, Pringle JF et al. Lung cancer : clinical trial of radiotherapy alone versus radiotherapy plus cyclophosphamide. *Cancer* 1972 ;30 :621-7.

- 120.Douillard JY. Agents anticancéreux actifs. *In* Milleron B, Depierre A. Cancers bronchopulmonaires. Paris, Arnette,1998 ;345-9.
- 121.Ihde DC. Chemotherapy of lung cancer. *N Engl J Med* 1992 ;327 :1434-41.
- 122.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* 1999 ;341 :476-84.
- 123.Rusch W, Zeren H, Griffin JL et al. Histologic subtypes of pulmonary neuroendocrine carcinomas : prognostic correlations. *Mod Pathol* 1995 ;8 :153A(abstract).
- 124.Johnson DH. Management of small cell lung cancer. *Chest* 1999 ;116(6suppl) :525-30S.
- 125.Kaplan E, Meier P. Nonparametric estimation from incomplete observations. *J Am Stat Assoc* 1958 ;53 :457-81.
- 126.Mantel N. Evaluation of survival data and two rank order statistics arising in its consideration. *Cancer Chemother Rep* 1966 ;50 :163-70.
- 127.Travis WD, Lubin J, Ries LA, Devesa SS. United States Lung carcinoma incidence trends. Declining for most histologic types among males, increasing among females. *Cancer* 1996 ;77 :2464-70.

VU

NANCY, le **06 JUILLET 2000**

Le Président de Thèse

NANCY, le **06 SEPTEMBRE 2000**

Le Doyen de la Faculté de Médecine

M le Professeur **Y. MARTINET**

Professeur **J. ROLAND**

AUTORISE À SOUTENIR ET À IMPRIMER LA THÈSE

NANCY, le **11 SEPTEMBRE 2000**

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ DE NANCY 1

Professeur **C. BURLET**

En 1999, la révision par l'OMS de la classification histologique des tumeurs pulmonaires et pleurales a entraîné d'importantes modifications dans la reconnaissance et la dénomination des tumeurs neuroendocrines bronchopulmonaires.

Notre étude rétrospective de 49 patients nancéiens, a pour but d'évaluer sa capacité à individualiser des entités cliniques différentes, au pronostic distinct, et son incidence thérapeutique.

L'analyse des paramètres cliniques ne retrouve que deux facteurs discriminants, le jeune âge et l'absence de tabagisme, particulièrement liés aux carcinoïdes typiques. Les survies sont conditionnées par le type histologique de tumeur neuroendocrine concerné. A 5 ans, elles sont respectivement de 85, 55 et 13 % pour les carcinoïdes typiques, atypiques et les carcinomes neuroendocrines à grandes cellules (LCNE). La thérapeutique instaurée est d'autant plus agressive que le potentiel évolutif de la tumeur neuroendocrine est important. Mais la prise en charge consensuelle des LCNE, au pronostic très défavorable et d'identification officielle récente avec cette nouvelle classification, n'est pas encore déterminée. Des études complémentaires sont donc encore nécessaires pour améliorer nos connaissances de ce sous-type histologique et pour optimiser leur traitement.

Typical, atypical carcinoid tumors and large cell neuroendocrine carcinoma of the lung. A clinicopathological and survival review of 49 patients with the World Health Organisation histologic classification of lung and pleural tumors, published in 1999.

THESE DE MEDECINE SPECIALISEE - ANNEE 2000

MOTS CLEFS : Tumeurs carcinoïdes bronchopulmonaires typiques et atypiques
Carcinome neuroendocrine à grandes cellules

Faculté de Médecine de Nancy

9, avenue de la Forêt de Haye

54505 VANDOEUVRE - LES - NANCY