

Recommandations pour la prise en charge et le suivi des tumeurs carcinoïdes bronchiques locales ou localement avancées

-La chirurgie représente le traitement de référence et le seul traitement curatif des tumeurs carcinoïdes bronchiques. Un curage ganglionnaire doit être systématiquement effectué. La réalisation d'une endoscopie interventionnelle représente une alternative à la chirurgie en cas de contre-indication chirurgicale ou d'exérèse parenchymateuse disproportionnée.

-Pour les carcinoïdes typiques (CT), la chirurgie devra être conservatrice au maximum : la chirurgie minimale doit être une segmentectomie avec curage. Les résections anatomiques avec curage sont recommandées pour tous les CT. En cas d'argument pré-opératoire pour un carcinoïde atypique (CA), le traitement devra être une lobectomie avec curage ganglionnaire médiastinal. La présentation en RCP RENATEN de tout carcinoïde atypique est souhaitable.

-Il n'existe actuellement aucun argument pour recommander un traitement complémentaire post-opératoire en cas de résection complète, quel que soit le statut ganglionnaire. La présentation en RCP RENATEN de tout carcinoïde opéré N+ est souhaitable.

-Il n'y a aucune étude prospective publiée permettant de définir de manière précise la surveillance des carcinoïdes bronchiques opérés. Les recommandations ci-dessous relèvent donc d'avis d'experts. Du fait de l'apparition tardive en particulier de métastases hépatiques, la surveillance radio-clinique doit être prolongée pendant plus de 10 ans pour les carcinoïdes. L'intérêt d'une surveillance systématique des CT N0 n'est pas démontré et reste discuté. Il n'est pas recommandé de surveiller les patients opérés par des imageries TEP.

-Une endoscopie bronchique est conseillée après résection-anastomose afin d'évaluer les risques de resténose.

-Rythme de surveillance proposé dans le cadre du référentiel:

- CT N0 : pas de consensus pour une surveillance systématique. Si celle-ci est néanmoins décidée, privilégier les examens non ou peu irradiants (échographie abdominale/ IRM hépatique) et sur une période longue (> 10 ans) ;
- CT N+ et CA : TDM thoraco-abdominal avec injection et acquisitions vasculaires précoces à 4 mois puis annuellement, à espacer progressivement. Imagerie des récepteurs à la somatostatine et imagerie dédiée en cas de suspicion de récurrence.
- Durée de surveillance CT et CA : plus de 10 ans

5. Traitement des maladies métastatiques

Les séries publiées de carcinoïdes métastatiques sont rares (105,143). Contrairement aux séries chirurgicales, elles comportent une majorité de CA. Les sites métastatiques sont par ordre de fréquence décroissante le foie, les os et le poumon. La fréquence réelle des métastases pulmonaires (difficiles à distinguer des carcinoïdes pulmonaires multiples) et cérébrales est discutée. La diversité des sites métastatiques doit être connue : peau, ovaire, thyroïde, péritoine, surrénale. Malgré le caractère métastatique de la maladie, le pronostic est bien meilleur que celui observé pour les autres cancers intra-thoraciques avec des taux de survie respectifs de 60% et de 25% à 5 et 10 ans, avec succession dans le temps de nombreuses lignes thérapeutiques, ce qui doit rendre particulièrement attentif à la toxicité des traitements (105).

Une des particularités de ce groupe de tumeurs est son hétérogénéité d'évolutivité, **avec possibilité de longues périodes de stabilité tumorale spontanée, parfois pendant plusieurs années, y compris dans les formes métastatiques**. Ceci devra être gardé à l'esprit à chaque décision thérapeutique, et la surveillance seule peut être une option y compris dans les formes métastatiques non sécrétantes.

La plupart des essais thérapeutiques présentés ci-dessous ont concerné des TNE digestives avec pour certains un faible pourcentage de tumeur d'origine bronchique primitive. Néanmoins, une recherche clinique dédiée spécifiquement aux tumeurs carcinoïdes bronchiques se développe.

A ce titre, il faut promouvoir la recherche clinique et l'inclusion des carcinoïdes bronchiques métastatiques dans les essais thérapeutiques doit être privilégiée.

Les recommandations édictées dans ce document émanent donc pour une large part de l'expérience des traitements des TNE digestives. Ces réserves faites, le traitement des tumeurs carcinoïdes métastatiques pulmonaires devra faire appel d'une part au contrôle du syndrome sécrétoire et d'autre part au contrôle de la maladie métastatique (143).

Le traitement des carcinoïdes bronchiques métastatiques fait appel à plusieurs armes thérapeutiques : les ASM, les thérapeutiques ciblées type inhibiteurs de mTOR et antiangiogéniques, la chimiothérapie, la chirurgie, en particulier des métastases hépatiques, l'embolisation ou la chimio-embolisation des métastases, la radiothérapie vectorisée interne (RIV) et l'immunothérapie dont l'interféron.

Ces armes thérapeutiques pourront s'associer ou se succéder dans le temps en tenant compte de la pente évolutive de la maladie évaluée par deux imageries en coupe successives, de l'existence d'un syndrome sécrétoire, d'une fixation des récepteurs de la somatostatine à l'IRS, du nombre et de l'opérabilité des métastases (figure 5).

5.1 Le contrôle du syndrome sécrétoire

Le syndrome sécrétoire le plus fréquemment observé est le syndrome carcinoïde puisqu'il concerne 38% des patients au stade métastatique (105). Le syndrome carcinoïde doit être traité par les analogues de la somatostatine (ASM). **Son contrôle doit être un préalable à tout geste diagnostique invasif ou toute thérapeutique spécifique (chirurgie ou embolisation hépatique) de la maladie métastatique afin d'éviter la survenue d'une crise aiguë carcinoïdienne (flush intense, hypotension sévère ou HTA rebelle, arythmie, bronchospasme rebelle, insuffisance rénale).**

Les ASM sont actuellement le traitement de référence des syndromes carcinoïdes. En dehors des situations d'urgence qui justifient la réalisation de deux à trois injections sous-cutanées par jour d'octréotide, ou la mise en place d'un pousse seringue, la prescription d'emblée de forme retard peut se concevoir en cas de syndrome sécrétoire non menaçant.

Deux produits sont disponibles pour l'utilisation sous forme retard :

- Octréotide (Sandostatine®) LP à 10, 20 ou 30 mg L.P en une injection intramusculaire mensuelle.
- Lanréotide (Somatuline®) L.P à 60, 90, ou 120 mg LP en une injection sous-cutanée profonde mensuelle.
- Il existe maintenant des génériques de ces deux molécules (même dosage), Lanréotide et Octréotide.
- Le pasireotide n'a pas d'AMM dans le traitement du syndrome carcinoïde.

La dose initiale recommandée pour le contrôle du syndrome carcinoïde est à adapter à la symptomatologie clinique.

Le syndrome carcinoïde finit toutefois par échapper aux ASM. Ce phénomène de tachyphylaxie répond mal aux augmentations des doses et pourrait correspondre soit à une down régulation des récepteurs à la SMS soit à la sélection de clones récepteurs négatifs ou résistants. Le Telotristat Etiprate (XERMELO®) a obtenu une AMM européenne en 2017 dans les diarrhées réfractaires aux ASM (101), mais n'est pas remboursé en France.

Les autres options thérapeutiques envisageables en cas de syndrome carcinoïde réfractaire sont l'utilisation des traitements locaux-régionaux notamment les chémo-embolisations en particulier lors de métastases hépatiques exclusives ou prédominantes, voire la chirurgie de cyto-réduction (cf infra). L'interféron reste une option peu documentée mais prescrite dans cette indication (cf infra). Enfin la radiothérapie interne vectorisée (RIV) (cf infra) représente également une option potentielle depuis mars 2022 dans le cadre d'une prescription compassionnelle validée en RCP RENATEN.

Enfin, l'exceptionnel syndrome de cushing (2% des patients métastatiques (105) sera traité par des thérapeutiques dédiées sur avis spécialisé (kétokonazole, metyrapone...) pouvant aller jusqu'à la surrenalectomie bilatérale.

5.2 Les analogues de la somatostatine (ASM)

Ils n'ont pas d'AMM dans le cadre des tumeurs carcinoïdes métastatiques.

Néanmoins, leur profil de tolérance favorable, leur efficacité démontrée sur la SSP dans les TNE digestives et très probablement sur celles bronchiques, fait proposer leur utilisation en première intention chez des patients présentant une tumeur carcinoïde bronchique métastatique lentement progressive avec un faible index de prolifération. Les ASM ont un effet antiprolifératif à doses élevées essentiellement tumorostatique (40% de stabilisation tumorale chez des patients documentés progressifs lors de l'introduction des analogues), mais leur activité tumoricide est faible (réponse objective < 5%). Ils seraient plus efficaces en cas de maladie lentement évolutive, et en cas de faible masse tumorale (pas d'envahissement extra-hépatique) (159).

Dans les TNE digestives, deux études de phase III randomisées contre placebo (PROMID (160) pour l'octréotide 30 mg et CLARINET (161) pour le lanréotide 120 mg) ont démontré un gain en survie sans progression (SSP), avec des hazard ratio respectifs de 0,34 (14 versus 6 mois, $p=0,00007$) pour PROMID et de 0,47 (18 mois vs non atteinte, $p<0,001$) pour CLARINET. Il est important de noter que CLARINET s'adressait à des patients présentant des tumeurs digestives ou de primitifs inconnus, non fonctionnelles et présentant des index de prolifération faibles (Ki-67 < 10%). Enfin, l'étude PROMID ciblait également, chez des patients peu ou pas symptomatiques, des maladies de faible volume tumoral et de bas grade. Dans les deux études, une population de bon pronostic était donc étudiée. A la suite de ces études, une extension d'AMM à titre antitumoral a été obtenue pour l'octréotide dans les tumeurs du tube digestif et pour le lanréotide dans toutes TNE digestives incluant le pancréas. **La dose recommandée dans le cadre de l'AMM à visée antitumorale est celle d'une injection mensuelle SC de Lanréotide LP 120 mg ou IM d'Octréotide LP 30 mg.**

Dans les TNE pulmonaires, les ASM semblent également être efficaces dans les carcinoïdes bronchiques métastatiques. Dans une série rétrospective de 61 patients présentant des carcinoïdes bronchiques métastatiques publiée en 2017, la SSP médiane était de 17 mois, significativement supérieure en cas de TNE fonctionnelle ou de croissance tumorale lente (162). Par ailleurs, l'étude LUNA publiée en 2017 (163) et qui s'intéressait exclusivement à des carcinoïdes intrathoraciques, apporte avec l'observation de 39% de SSP à 9 mois dans le bras pasiréotide seul, une confirmation de l'efficacité anti-tumorale des ASM dans les carcinoïdes bronchiques avancés. Malheureusement, l'étude SPINET, phase III randomisant le Lanréotide 120mg contre placebo pour des carcinoïdes bronchiques métastatiques a été stoppée prématurément par défaut d'inclusion. Elle confirme la tendance d'un effet antitumoral préférentiel pour les TNE de faible index de prolifération. Sur 77 patients randomisés, les SSP étaient de 21,9 mois pour les CT traités, de 14,1 mois pour les CA traités contre 13,6 mois pour le groupe placebo².

Recommandations

Après validation en RCP RENATEN, les analogues de somatostatine à doses élevées, type LANREOTIDE LP 120mg SC/28j ou OCTREOTIDE LP 30mg IM/28j, seront préférentiellement proposés en première ligne en cas de tumeurs carcinoïdes métastatiques lentement progressives, et/ou positives aux récepteurs de somatostatine surtout en cas de faible index de prolifération, malgré l'absence d'AMM disponible.

5.3 Les thérapies ciblées

5.3.1 Les inhibiteurs de mTOR

L'évérolimus a initialement démontré une activité anti-tumorale dans les TNE pancréatiques (RADIANT-3, évérolimus vs placebo, SSP 11,4 vs 5,4 mois, HR=0,35 $p<0,001$) (128). Une deuxième phase III (RADIANT-2) testant l'évérolimus a été consacrée aux TNE avancées de toutes origines avec antécédent ou syndrome carcinoïde actif au moment de l'inclusion. L'association évérolimus + octréotide comparé au bras de référence octréotide seul,

² - Horsch D. et al. Lanreotide autogel/depot (LAN) in patients with advanced bronchopulmonary (BP) neuroendocrine tumors (NETs): Results from the phase III SPINET study. ESMO 2021. Abstract 10960.

a montré sa supériorité avec un gain de SSP significatif en relecture locale mais non en relecture centralisée (16,4 vs 11,3 mois, HR=0,77, p=0,026), sans gain de survie globale démontrée. On rappellera l'existence d'un cross over autorisé pour les maladies progressives sous octréotide seul (164). Ce gain de SSP est aussi retrouvé dans le sous-groupe des carcinoïdes bronchiques qui représentait 15 % des effectifs de RADIANT-2, soit 44 patients, puisque la SSP passe de 5,5 mois dans le bras octréotide seul *versus* 13,6 mois dans le bras association (165). Une troisième étude prospective de phase III RADIANT-4 qui randomisait évérolimus *versus* placebo dans des tumeurs carcinoïdes avancées non fonctionnelles d'origine bronchique (30% des patients, n=90) et gastro-intestinales a retrouvé un gain significatif de SSP (objectif principal de l'essai) en faveur du bras évérolimus (11 mois vs 3,9, HR=0,48, p<0,00001)(166). Cette étude est la première à démontrer de manière objective l'efficacité d'une thérapeutique ciblée dans les carcinoïdes avancés d'origine bronchique. Une extension d'AMM de l'évérolimus pour ces patients a été obtenue en 2016.

Enfin, l'étude prospective LUNA de phase II randomisée non comparative s'intéressait exclusivement aux carcinoïdes intra-thoraciques (bronches + thymus, 124 patients inclus) et comportait trois bras (évérolimus/pasiréotide/évérolimus+pasiréotide) (167). Son objectif principal, en incluant à ce jour le plus grand effectif de tumeurs carcinoïdes bronchiques métastatiques dans un travail prospectif, était le pourcentage de patients en survie sans progression à 9 mois dans chacun des bras, l'hypothèse nulle étant de 20%. Cet objectif a été atteint dans les trois bras (pasiréotide 39%, évérolimus 33%, association 58%), avec une tendance en faveur de l'association (étude non comparative) qui devra être confirmée par des travaux ultérieurs. Le taux de contrôle de maladie est identique à 9 mois pour l'évérolimus et le pasiréotide. En raison de leur meilleure tolérance, on proposera donc préférentiellement les ASM en première ligne de traitement des carcinoïdes typiques et des carcinoïdes lentement progressif avec récepteurs positifs à la somatostatine.

5.3.2 Les antiangiogéniques

Le bénéfice de ces molécules devient de plus en plus démontré, mais elles n'ont pour l'instant pas d'AMM en dehors des TNE pancréatiques.

Dans les TNE pancréatiques, le sunitinib a démontré son activité anti-tumorale en doublant la SSP (11 vs 5,5 mois, HR 0,41, p=0,0001) par rapport au groupe placebo (168). Nous ne disposons pas de données sur l'activité anti-tumorale du sunitinib dans les TNE intestinales ni pulmonaires et son utilisation n'est donc pas recommandée dans ces deux dernières indications.

Dans les TNE pulmonaires, une étude de phase III multicentrique chinoise, uniquement en population Asiatique, SANET-ep (169) a démontré une efficacité sur la SSP du surufatinib (n=129) vs placebo (n=69) chez des patients présentant des TNE extra-pancréatiques (9,2 mois vs 3,8 mois, HR 0,33, p< 0,0001). Parmi ces patients, ceux atteints de tumeurs carcinoïdes bronchiques (9% dans le groupe surufatinib et 16% dans le groupe placebo) semblent tirer le même bénéfice que les autres du surufatinib. Le surufatinib n'est pas disponible en France.

L'essai AXINET phase II/III (données actualisées présentées lors de l'ESMO 2021³), évaluait sur 256 patients l'association de l'octréotide (30mg IM/mois) à soit l'axitinib (anti VEGFR 1,2,3) 5mg deux fois par jour, soit un placebo chez des patients avec une TNE métastatique extra-pancréatique G 1-2, dont 71 tumeurs carcinoïdes bronchiques. Après relecture radiologique indépendante, le taux de réponse était significativement augmenté (13,2% vs 3,2%, p=0,0045) et la médiane de SSP aussi (16,6 mois vs 9,9 mois, HR 0,71, p=0,017).

Une autre étude de phase III randomisant le cabozantinib (NCT03375320) versus un placebo, devrait apporter des résultats complémentaires dans ces TNE extra-pancréatiques.

³ Garcia Carbonero R. et al. The AXINET trial (GETNE1107): Axitinib plus octreotide LAR improves PFS by blinded central radiological assessment vs placebo plus octreotide LAR in G1-2 extrapancreatic NETs. ESMO 2021. Abstract 10970.

Recommandations

L'évérolimus (AFINITOR®) est actuellement la seule thérapeutique qui dispose d'une AMM dans les TNE pulmonaires métastatiques. Son bénéfice est particulièrement démontré dans les tumeurs carcinoïdes non fonctionnelles métastatiques.

Il n'y a actuellement pas d'AMM pour les anti-angiogéniques dans les tumeurs carcinoïdes métastatiques. Néanmoins, au cas par cas, un traitement de ce type peut être proposé en RCP RENATEN.

5.4 La chimiothérapie

La streptozotocine (STZ) est le seul produit de chimiothérapie qui a une AMM dans les TNE pancréatiques (les TNE gastro-intestinales sont en revanche peu chimiosensibles) (170). L'association STZ/5FU est la plus utilisée avec l'abandon du schéma adriamycine-STZ. En revanche, il n'y a pas de données convaincantes pour supporter la STZ dans les carcinoïdes pulmonaires.

Le temozolomide seul ou en association avec la capecitabine (association CAPTEM) a également montré des signes d'activité dans les TNE pancréatiques, mais aussi dans les carcinoïdes bronchiques et son efficacité serait corrélée à l'activité de l'enzyme méthylguanine ortho méthyltransferase (*MGMT*) (115,171,172). A ce titre, l'étude de phase II randomisée *MGMT-NET* (NCT03217097) est close aux inclusions en France (incluant les carcinoïdes bronchiques métastatiques). Cette étude, dont l'objectif principal est le taux de réponse à trois mois a randomisé soit une chimiothérapie par alkylants (temozolomide) soit une chimiothérapie à base d'oxaliplatine en fonction de la méthylation de *MGMT*.

Actuellement, en cas de tumeurs clairement évolutives, et sur la base d'études rétrospectives de phase II, les chimiothérapies préférentiellement proposées sont des associations comportant de l'oxaliplatine comme l'association gemcitabine-oxaliplatine (GEMOX) (173) ou 5-fluorouracile-oxaliplatine (FOLFOX). Ces deux associations ont d'ailleurs récemment démontré leur intérêt dans une étude rétrospective incluant spécifiquement des tumeurs carcinoïdes bronchiques avec un taux de réponse objective de 20% et une médiane de SSP de 15 mois (174).

Compte tenu de la survie prolongée et de la réponse persistante après l'arrêt de la chimiothérapie, il est classique d'administrer des durées courtes de chimiothérapie, surtout avec l'oxaliplatine (8 cycles maximum), afin d'éviter les effets indésirables.

L'association de la chimiothérapie aux ASM est faisable mais la synergie d'action de ces deux molécules n'est pas démontrée. Dans un essai de phase II monobras prospectif multicentrique (ATLANT), l'association de Lanréotide Autogel 120mg/28j et de Témzolomide 250mg/j cinq jours consécutifs tous les 28 jours a été testée en continu sur 40 patients porteurs de CT ou CA pulmonaires (90%) ou du thymus, métastatiques prétraités. Le taux de contrôle de la maladie à 9 mois était de 35%. La SSP médiane était de 9,2 mois, avec une seule réponse partielle. Les effets secondaires étaient peu sévères mais fréquents : nausées 52%, vomissement 32%, diarrhées 30% (175).

Recommandations

La chimiothérapie est à discuter en RCP RENATEN en cas de formes rapidement évolutives ou après échecs des ASM ou d'inhibiteurs de mTOR. Les taux de réponse objective varient de 10 à 30%, les SSP varient de 5 à 15 mois dans ces indications selon les types de chimiothérapies utilisées.

Du fait de son inefficacité (8% de réponse objective dans la série française (105) et de sa toxicité, l'association cisplatine-etoposide ne doit pas être utilisée dans les carcinoïdes bronchiques métastatiques.

Les protocoles proposés sont à base de Témzolomide (associé à la Capécitabine (CAPTEM) qui ont l'avantage d'être oraux), ou l'équivalent IV (Dacarbazine +/- 5FU), ou à base d'oxaliplatine type Gemcitabine-Oxaliplatine (GEMOX) ou 5Fluorouracile-Oxaliplatine (FOLFOX).

5.5 La radiothérapie interne vectorisée (RIV)

L'association d'octréotide marqué à l'Yttrium 90[90 Y-DOTA]-TOC a démontré son intérêt dans des TNE métastatiques de toutes origines avec obtention de réponse morphologique dans environ 30% des cas, au prix de toxicité hématologique et rénale (176,177).

Dans une étude de phase III randomisée publiée en 2017 (178), l'octréotide marqué au Lutétium[177 Lutetium-DOTA]-TOC (Lutathera®) a démontré son efficacité en augmentant de manière très significative la SSP des patients présentant une TNE G1-G2 avancée de l'intestin moyen progressive (8,3 mois vs SSP non atteinte, HR=0,209, p<0,0001) par comparaison à l'Octréotide 60 mg mensuel seul.

Les bénéfices de la RIV ont également été décrits dans plusieurs séries de patients porteurs de carcinoïdes bronchiques métastatiques. Dans la première série rétrospective italienne de 117 patients, où différents protocoles de RIV étaient utilisés, les SSP et SG observés étaient respectivement de 28 et 58 mois (179). Dans une deuxième série italienne prospective, l'utilisation du Lutathera® dans une population de 34 patients porteurs de carcinoïdes bronchiques métastatiques lourdement prétraités, retrouvait une SSP médiane de 20 mois pour l'ensemble de la population (15 mois pour les CA), sans toxicités hématologiques ou rénales significatives (180). L'expérience Néerlandaise va également dans ce sens avec observation d'une SSP médiane de 20 mois dans le sous-groupe des carcinoïdes bronchiques (N=29) traités par Lutathera® (181).

Enfin, en 2022, Zidan *et al.* publient une série rétrospective de 48 CT (10%) et CA (90%) métastatiques provenant de deux centres différents traités par ¹⁷⁷Lu-DOTATATE, permettant d'obtenir 20% de réponse RECIST et 44% de réponse fonctionnelle à la TEP ⁶⁸DOTA-TOC à 3 mois, ainsi que des SSP et SG médiane de 23 mois et 59 mois respectivement (182).

En cas de syndrome sécrétoire, la RIV peut apporter une amélioration des symptômes(183).

Dans ce contexte, en mars 2022, l'ANSM a autorisé l'utilisation du Lutathera® pour les carcinoïdes bronchiques selon le cadre de prescription compassionnelle (CPC). Il s'agit d'une procédure dérogatoire exceptionnelle prévue à l'article L. 5121-12-1 III du Code de la santé publique, qui permet de sécuriser une prescription d'un médicament non conforme à son autorisation de mise sur le marché (AMM), afin de répondre à un besoin thérapeutique identifié par le prescripteur, dès lors que le rapport bénéfice/risque de ce médicament est présumé favorable par l'ANSM. Son indication concerne : « Carcinoïde bronchique, métastatique ou localement avancée inopérable, progressif ou de forme sécrétante non contrôlée et exprimant les récepteurs de la somatostatine sur l'imagerie TEP des récepteurs de la somatostatine, en relation avec les résultats de la TEP au FDG et après échec ou contre-indication d'un traitement par évérolimus et sur proposition de la RCP nationale RENATEN »⁴.

Les patients éligibles reçoivent habituellement 4 cures de ¹⁷⁷Lu-DOTATATE réalisée à 2 mois d'intervalle selon les risques médullaires et néphrotoxiques, avec une prémédication antiémétique (sétrons et éventuellement corticoïde) et une hydratation. Une solution néphroprotectrice à base d'acides aminés encadre chaque administration. Les cures peuvent être administrées en hôpital de jour ou dans le cadre d'une courte hospitalisation, et sont accompagnées de mesures de radioprotection (limiter le contact avec les femmes enceintes et les enfants durant les premiers jours et bien se laver les mains après avoir uriné).

Les analogues de somatostatine devront être arrêtés dans les 6 semaines qui précèdent le traitement et sont ensuite espacés (habituellement toutes les 8 semaines).

Les effets secondaires immédiats sont rares (nausées, HTA lors de la perfusion d'acides aminés, douleurs abdo). Une fatigue est assez fréquente dans les 10 jours qui suivent le traitement. Une tendance à la perte de cheveux légère et transitoire peut être constatée. Des troubles hématologiques apparaissent à la NFP après 3-4 semaines

⁴ <https://ansm.sante.fr/uploads/2022/05/10/20220406-cpc-put-lutathera.pdf>

et ont tendance à s'accroître au fur et à mesure des cures. L'apparition tardive d'une insuffisance rénale est devenue très rare depuis que l'on perfuse des acides aminés. À plus long terme, des syndromes myéloprolifératifs ou leucémies ont été observés après plusieurs années dans environ 2 % des cas(183).

Le livret pour les patients décrit l'ensemble de ces effets secondaires, ainsi que la liste des centres accessibles et est disponible sur le site du réseau GTE⁵.

Recommandations

Une radiothérapie interne vectorisée par Luthatera® est à discuter en RCP RENATEN pour des CT ou CA métastatiques présentant une activité métabolique à l'IRS (68DOTA-TOC idéalement) après échec ou contre-indication à l'Everolimus. L'accès à cette thérapeutique (en dehors de l'AMM française) se fait selon le cadre de prescription compassionnelle (CPC) déclenchée par l'ANSM en mars 2022, et nécessite une information du patient.

Une étude de phase II randomisée compare actuellement la RIV à l'évérolimus dans les TNE pulmonaires métastatiques aux États-Unis (NCT04665739) et une autre étude similaire devrait ouvrir en France courant 2023.

5.6 L'interféron alpha

L'interféron (IFN) Alpha (Introna®) utilisé à des doses variables (le traitement est en général débuté à 1,5 million d'unités 3 fois par semaine et augmenté jusqu'à 3 voire 5 millions d'unités 3 fois par semaine en fonction de la tolérance hématologique et hépatique) a également démontré une activité dans les tumeurs carcinoïdes métastatiques, avec un impact significatif en terme de réponse biologique mais plus marginal en terme de réponse tumorale avec des taux de réponse objective variant entre 10 et 20% en fonction des séries. Les résultats d'une étude de phase III qui randomisait IFN versus 5FU/STZ dans les TNE digestives non pancréatiques ont montré chez 62 patients inclus sur les 120 attendus, que la SSP (14,5 mois vs 5,5 mois) et la survie globale (44 mois vs 30 mois) sont en faveur du bras IFN mais la différence n'est pas statistiquement significative probablement en raison de la taille de l'effectif (184).

L'association interféron-ASM n'a pas fait l'objet de beaucoup d'études prospectives. Deux études ont permis de montrer que l'adjonction d'interféron en cas de syndrome sécrétoire résistant aux ASM permettait un contrôle des symptômes chez la majorité des patients sans toutefois démontrer d'activité anti-tumorale (185,186).

Recommandations

La place de l'interféron alpha dans la prise en charge des TNE bronchiques métastatiques est actuellement réservée aux syndromes carcinoïdes cliniques non contrôlés et après échec des autres armes thérapeutiques.

5.7 Inhibiteurs de points de contrôle de l'immunité

On dispose actuellement de quelques données concernant l'efficacité des inhibiteurs des points de contrôle sur les TNE métastatiques.

Les résultats du spartalizumab (Anti PD1, PDR001) ont été décrits sur une cohorte de 30 patients présentant des carcinoïdes bronchiques avancés et lourdement prétraités (50% des patients avaient reçu plus de trois lignes thérapeutiques) avec observation d'un taux de réponse objective de 16.7% et un contrôle de la maladie de 70%. Le taux de réponse semblait plus important en cas d'expression de PDL1>1%(187).

⁵ https://www.reseau-gte.org/wp-content/uploads/2022/07/220712_RIV_livret-patients_Renaten_justifie-FINAL.pdf.

Dans l'essai KEYNOTE 028 utilisant le Pembrolizumab en monothérapie, 21% des 170 tumeurs carcinoïdes bronchiques typiques et atypiques avaient une surexpression PDL1>1%, permettant dans ce sous-groupe d'observer 3 réponses partielles (ORR 12%) dans une population lourdement pré traitée, avec une durée médiane de survie de 9,2mois(188).

En revanche, on n'observe aucune réponse sur 14 tumeurs carcinoïdes bronchique typiques ou atypiques PDL1- avec du Pembro en monothérapie dans l'essai KEYNOTE 158 (189).

L'utilisation du combo ipilimumab nivolumab dans l'essai prospectif CA209-538 semble prometteuse dans les carcinoïdes atypiques avec 3 réponses sur 9 tumeurs (33%) dont 2 remissions complètes et prolongées (190).

Un autre combo, dans l'essai de phase II (DUNE), évaluait l'intérêt du Durvalumab (1500mg/4semaines, 13 cycles) associé au Tremelimumab (75mg/4 semaines, 4 cycles) dans différents groupes de TNE, le taux de contrôle de la maladie observé à 9 mois pour des tumeurs carcinoïdes bronchiques typiques ou atypiques prétraités (n=27) était de 7,4%. La cohorte des carcinoïdes bronchiques était la seule dans laquelle le taux de positivité du PDL1 était corrélée au taux de réponse évaluée par irRECIST : 16% de taux de réponse évaluée par irRECIST si PDL1>1% versus 0% si PDL1<1% (p=0,033). Il n'y avait pas de signal de toxicités autres que celles connues habituellement⁶.

Recommandations

Il n'y a aucune AMM d'inhibiteur de checkpoint immunitaire de disponible à l'heure actuelle dans les NNE.

5.8 Le traitement locorégional des métastases ou du primitif

Dans l'immense majorité des cas, il s'agit de métastases hépatiques ou osseuses. Comme précédemment, il faut rappeler que les métastases hépatiques peuvent rester non évolutives sur de très longues périodes. La réalisation d'une TEP ⁶⁸Ga-DOTA-TOC et la mise sous ASM en cas de syndrome sécrétoire doit être un préalable à toute action thérapeutique.

En cas de métastases hépatiques localisées à un lobe ou en cas de métastases hépatiques uniques (environ 10% des patients) ou localisées à quelques segments ou un lobe, une chirurgie à visée de résection complète doit être discutée collégialement et associée à l'éradication de la tumeur primitive (avis d'expert) et après étude radiologique minutieuse (IRM avec séquences de diffusion indispensable avant toute intervention chirurgicale). Il faut savoir en effet que les lésions découvertes par le chirurgien sont souvent beaucoup plus nombreuses que ne le montrent les échographies et angioscanners qui ne peuvent distinguer avec certitude les lésions inférieures à 5mm.

En cas d'atteinte hépatique diffuse ou inaccessible à un geste de résection complète, ce qui représente la majorité des situations, une ou plusieurs embolisations ou chimio-embolisations pourront être réalisées en rappelant que ce geste est contre-indiqué en cas de thrombose portale ou d'anastomose bilio-digestive. En effet, les métastases hépatiques des tumeurs carcinoïdes sont le plus souvent très hyper vasculaires et dépendantes de la vascularisation artérielle hépatique, ce qui explique l'intérêt potentiel de ces techniques. De nombreux travaux publiés (191–194) ont démontré l'efficacité de ces techniques, aussi bien pour ce qui concerne le contrôle du syndrome sécrétoire (80% des cas), que le contrôle tumoral (30 à 80% de réponse objective). La technique optimale d'embolisation (microsphères, (chimio)-embolisation, voir radioembolisation) n'est pas définie et probablement à discuter au cas par cas. La présence de radiologues interventionnels experts dans cette technique pour ces tumeurs est indispensable en discussion RCP.

Dans ce contexte, des chirurgies de cytoréduction ont également pu être réalisées, en particulier en cas de syndrome sécrétoire non maîtrisé, avec une efficacité indiscutable. La radiofréquence est fréquemment combinée avec la chirurgie dans un objectif d'épargne parenchymateuse hépatique.

⁶ Capdevila J. et al. A multi-cohort phase II study of durvalumab plus tremelimumab for the treatment of patients (pts) with advanced neuroendocrine neoplasms (NENs) of gastroenteropancreatic or lung origin: The DUNE trial (GETNE 1601). ESMO 2020. Abstract 11570.

Enfin, des traitements locorégionaux tels que l'utilisation de la radiofréquence, de la cryothérapie, de la radiothérapie, ou de la chirurgie, peuvent également être utilisés en cas de métastases osseuses menaçantes ou symptomatiques (voir le chapitre consacré aux métastases osseuses dans le référentiel AURA).

Par ailleurs, la chirurgie de résection de la tumeur bronchique primitive, même en cas de tumeur carcinoïde métastatique, peut être envisagée au cas par cas en RCP RENATEN, et réalisée dans des centres experts, en cas de contrôle de la maladie métastatique, surtout en cas de symptômes liés à la tumeur primitive (hémoptysie, toux, infections...).

Recommandations pour la prise en charge des tumeurs carcinoïdes bronchiques métastatiques

Prérequis indispensables :

- 1) Pour ces tumeurs, toutes les décisions thérapeutiques doivent être discutées dans le cadre d'une concertation pluridisciplinaire de recours RENATEN avec avis d'experts :
 - Rhône-Alpes : thomas.walter@chu-lyon.fr, Hôpital Edouard Herriot, Place d'Arsonval, 69008 Lyon, téléphone secrétariat : 04.72.11.00.94.
 - Auvergne : Réseau RENATEN, itauveron@chu-clermontferrand.fr, CHU Clermont-Ferrand, service endocrinologie
- 2) La possibilité de l'inclusion du patient dans un essai thérapeutique devra être systématiquement évoquée.
- 3) Le syndrome carcinoïde, s'il existe, devra être contrôlé en priorité au moyen des analogues de la somatostatine (ASM).

Prise en charge en fonction de la dissémination au diagnostic et de la pente évolutive :

- 1) En cas de tumeur carcinoïde métastatique, à faible masse tumorale, non accessible à un geste d'exérèse chirurgicale, non symptomatique et peu évolutive, une surveillance attentive pourra être proposée, même au stade de métastases diffuses. L'alternative sera l'utilisation des ASM, même en l'absence de syndrome sécrétoire, préférentiellement en cas de tumeur à faible index de prolifération.
- 2) En cas de maladie clairement progressive et/ou très largement disséminée seront discutés en première intention : une thérapie ciblée par évérolimus ou une chimiothérapie en cas de pente évolutive rapide à base d'oxaliplatine (Gemox, Folfox) ou de temozolomide. La radiothérapie interne vectorisée Luthatera® est maintenant accessible pour les tumeurs fonctionnelles (fixation à l'IRS) après échec ou contre-indication à l'évérolimus par validation RCP RENATEN et selon un cadre de prescription compassionnelle.. L'interféron pourra être proposé en cas d'échec des autres alternatives thérapeutiques et notamment en cas de syndrome carcinoïde réfractaire.
- 3) En cas de maladie métastatique hépatique résécable sur les deux sites, sans autre lésion détectable, une attitude chirurgicale sur les deux sites après une période d'observation de la pente évolutive sera discutée.
- 4) En cas de maladie hépatique prédominante en particulier si symptomatique ou avec syndrome sécrétoire non contrôlé, une attitude chirurgicale vis-à-vis des métastases hépatiques, si la situation locorégionale s'y prête, sera discutée. En cas d'impossibilité de résection chirurgicale, il faudra discuter les traitements radiologiques interventionnels hépatiques (embolisations ou thermoablation).

REFERENCES

1. WHO Classification of Tumours Editorial Board, éditeur. Thoracic tumours. 5th éd. Lyon: International agency for research on cancer; 2021. (World health organization classification of tumours).
2. Nicholson AG, Tsao MS, Beasley MB, Borczuk AC, Brambilla E, Cooper WA, et al. The 2021 WHO Classification of Lung Tumors: Impact of advances since 2015. *J Thorac Oncol*. nov 2021;S1556086421033165.
3. Brambilla E, Lantuejoul S. [Thoracic neuroendocrine tumors]. *Ann Pathol*. déc 2005;25(6):529-44.
4. Rouquette Lassalle I. [Pulmonary neuroendocrine tumors and preneoplastic lesions]. *Ann Pathol*. janv 2016;36(1):34-43.
5. Travis WD, Brambilla E, Nicholson AG, Yatabe Y, Austin JHM, Beasley MB, et al. The 2015 World Health Organization Classification of Lung Tumors: Impact of Genetic, Clinical and Radiologic Advances Since the 2004 Classification. *J Thorac Oncol Off Publ Int Assoc Study Lung Cancer*. sept 2015;10(9):1243-60.
6. Aguayo SM, Miller YE, Waldron JA, Bogin RM, Sunday ME, Staton GW, et al. Brief report: idiopathic diffuse hyperplasia of pulmonary neuroendocrine cells and airways disease. *N Engl J Med*. 29 oct 1992;327(18):1285-8.
7. Davies SJ, Gosney JR, Hansell DM, Wells AU, du Bois RM, Burke MM, et al. Diffuse idiopathic pulmonary neuroendocrine cell hyperplasia: an under-recognised spectrum of disease. *Thorax*. mars 2007;62(3):248-52.
8. Rossi G, Cavazza A, Spagnolo P, Sverzellati N, Longo L, Lukna A, et al. Diffuse idiopathic pulmonary neuroendocrine cell hyperplasia syndrome. *Eur Respir J*. juin 2016;47(6):1829-41.
9. Marchiò C, Gatti G, Massa F, Bertero L, Filosso P, Pelosi G, et al. Distinctive pathological and clinical features of lung carcinoids with high proliferation index. *Virchows Arch Int J Pathol*. déc 2017;471(6):713-20.
10. Pelosi G, Rodriguez J, Viale G, Rosai J. Typical and atypical pulmonary carcinoid tumor overdiagnosed as small-cell carcinoma on biopsy specimens: a major pitfall in the management of lung cancer patients. *Am J Surg Pathol*. févr 2005;29(2):179-87.
11. Pelosi G, Sonzogni A, Harari S, Albin A, Bresaola E, Marchiò C, et al. Classification of pulmonary neuroendocrine tumors: new insights. *Transl Lung Cancer Res*. oct 2017;6(5):513-29.
12. Marchevsky AM, Hendifar A, Walts AE. The use of Ki-67 labeling index to grade pulmonary well-differentiated neuroendocrine neoplasms: current best evidence. *Mod Pathol Off J U S Can Acad Pathol Inc*. oct 2018;31(10):1523-31.
13. Pelosi G, Massa F, Gatti G, Righi L, Volante M, Birocco N, et al. Ki-67 Evaluation for Clinical Decision in Metastatic Lung Carcinoids: A Proof of Concept. *Clin Pathol Thousand Oaks Ventura Cty Calif*. déc 2019;12:2632010X19829259.
14. Pelosi G, Rindi G, Travis WD, Papotti M. Ki-67 antigen in lung neuroendocrine tumors: unraveling a role in clinical practice. *J Thorac Oncol Off Publ Int Assoc Study Lung Cancer*. mars 2014;9(3):273-84.
15. Zhang Y, Wang W, Hu Q, Liang Z, Zhou P, Tang Y, et al. Clinic and genetic similarity assessments of atypical carcinoid, neuroendocrine neoplasm with atypical carcinoid morphology and elevated mitotic count and large cell neuroendocrine carcinoma. *BMC Cancer*. 24 mars 2022;22(1):321.
16. Miyoshi T, Umemura S, Matsumura Y, Mimaki S, Tada S, Makinoshima H, et al. Genomic Profiling of Large-Cell Neuroendocrine Carcinoma of the Lung. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res*. 1 févr 2017;23(3):757-65.
17. Lou G, Yu X, Song Z. Molecular Profiling and Survival of Completely Resected Primary Pulmonary Neuroendocrine Carcinoma. *Clin Lung Cancer*. mai 2017;18(3):e197-201.
18. Simbolo M, Barbi S, Fassan M, Mafficini A, Ali G, Vicentini C, et al. Gene Expression Profiling of Lung Atypical Carcinoids and Large Cell Neuroendocrine Carcinomas Identifies Three Transcriptomic Subtypes with Specific Genomic Alterations. *J Thorac Oncol Off Publ Int Assoc Study Lung Cancer*. sept 2019;14(9):1651-61.
19. Kriegsmann K, Zgorzelski C, Muley T, Christopoulos P, Thomas M, Winter H, et al. Role of Synaptophysin, Chromogranin and CD56 in adenocarcinoma and squamous cell carcinoma of the lung lacking morphological features of neuroendocrine differentiation: a retrospective large-scale study on 1170 tissue samples. *BMC Cancer*. déc 2021;21(1):486.
20. Tsuruoka K, Horinouchi H, Goto Y, Kanda S, Fujiwara Y, Nokihara H, et al. PD-L1 expression in neuroendocrine tumors of the lung. *Lung Cancer Amst Neth*. juin 2017;108:115-20.
21. Arpin D, Charpentier MC, Bernardi M, Monnet I, Boni A, Watkin E, et al. PD-L1-expression patterns in large-cell neuroendocrine carcinoma of the lung: potential implications for use of immunotherapy in these patients: the GFPC 03-2017 « EPNEC » study. *Ther Adv Med Oncol*. 2020;12:1758835920937972.
22. Inamura K, Yokouchi Y, Kobayashi M, Ninomiya H, Sakakibara R, Nishio M, et al. Relationship of tumor PD-L1 (CD274) expression with lower mortality in lung high-grade neuroendocrine tumor. *Cancer Med*. oct 2017;6(10):2347-56.
23. Korse CM, Taal BG, van Velthuisen MLF, Visser O. Incidence and survival of neuroendocrine tumours in the Netherlands according to histological grade: experience of two decades of cancer registry. *Eur J Cancer Oxf Engl 1990*. mai 2013;49(8):1975-83.
24. Naidoo J, Santos-Zabala ML, Iyriboz T, Woo KM, Sima CS, Fiore JJ, et al. Large Cell Neuroendocrine Carcinoma of the Lung: Clinico-Pathologic Features, Treatment, and Outcomes. *Clin Lung Cancer*. sept 2016;17(5):e121-9.
25. Travis WD, Linnoila RI, Tsokos MG, Hitchcock CL, Cutler GB, Nieman L, et al. Neuroendocrine tumors of the lung with proposed criteria for large-cell neuroendocrine carcinoma. An ultrastructural, immunohistochemical, and flow cytometric study of 35 cases. *Am J Surg Pathol*. juin 1991;15(6):529-53.

26. Brambilla E. [Classification of broncho-pulmonary cancers (WHO 1999)]. *Rev Mal Respir.* sept 2002;19(4):455-66.
27. Wick MR, Berg LC, Hertz MI. Large cell carcinoma of the lung with neuroendocrine differentiation. A comparison with large cell « undifferentiated » pulmonary tumors. *Am J Clin Pathol.* juin 1992;97(6):796-805.
28. Carvalho L. Reclassifying bronchial-pulmonary carcinoma: differentiating histological type in biopsies by immunohistochemistry. *Rev Port Pneumol.* déc 2009;15(6):1101-19.
29. Travis WD, Gal AA, Colby TV, Klimstra DS, Falk R, Koss MN. Reproducibility of neuroendocrine lung tumor classification. *Hum Pathol.* mars 1998;29(3):272-9.
30. Le Treut J, Sault MC, Lena H, Souquet PJ, Vergnenegre A, Le Caer H, et al. Multicentre phase II study of cisplatin-etoposide chemotherapy for advanced large-cell neuroendocrine lung carcinoma: the GFPC 0302 study. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol ESMO.* juin 2013;24(6):1548-52.
31. Iyoda A, Travis WD, Sarkaria IS, Jiang SX, Amano H, Sato Y, et al. Expression profiling and identification of potential molecular targets for therapy in pulmonary large-cell neuroendocrine carcinoma. *Exp Ther Med.* 2011;2(6):1041-5.
32. Karlsson A, Brunnström H, Lindquist KE, Jirstrom K, Jönsson M, Rosengren F, et al. Mutational and gene fusion analyses of primary large cell and large cell neuroendocrine lung cancer. *Oncotarget.* 8 sept 2015;6(26):22028-37.
33. Makino T, Mikami T, Hata Y, Otsuka H, Koezuka S, Isobe K, et al. Comprehensive Biomarkers for Personalized Treatment in Pulmonary Large Cell Neuroendocrine Carcinoma: A Comparative Analysis With Adenocarcinoma. *Ann Thorac Surg.* nov 2016;102(5):1694-701.
34. Matsumura Y, Umemura S, Ishii G, Tsuta K, Matsumoto S, Aokage K, et al. Expression profiling of receptor tyrosine kinases in high-grade neuroendocrine carcinoma of the lung: a comparative analysis with adenocarcinoma and squamous cell carcinoma. *J Cancer Res Clin Oncol.* déc 2015;141(12):2159-70.
35. Doubre H, Fraboulet S, Longchamps E, Damotte D, Lupo A, Couderc LJ, et al. ALK Rearrangement in Lung Neuroendocrine Neoplasms: Case Series of Non-Asian Patients With Response to ALK Inhibitors. *Clin Lung Cancer.* sept 2021;22(5):e686-90.
36. Hayashi N, Fujita A, Saikai T, Takabatake H, Sotoshiro M, Sekine K, et al. Large Cell Neuroendocrine Carcinoma Harboring an Anaplastic Lymphoma Kinase (ALK) Rearrangement with Response to Alectinib. *Intern Med Tokyo Jpn.* 1 mars 2018;57(5):713-6.
37. Hoton D, Humblet Y, Libbrecht L. Phenotypic variation of an ALK-positive large-cell neuroendocrine lung carcinoma with carcinoid morphology during treatment with ALK inhibitors. *Histopathology.* mars 2018;72(4):707-10.
38. Omachi N, Shimizu S, Kawaguchi T, Tezuka K, Kanazu M, Tamiya A, et al. A case of large-cell neuroendocrine carcinoma harboring an EML4-ALK rearrangement with resistance to the ALK inhibitor crizotinib. *J Thorac Oncol Off Publ Int Assoc Study Lung Cancer.* juin 2014;9(6):e40-42.
39. Tashiro T, Imamura K, Tomita Y, Tamanoi D, Takaki A, Sugahara K, et al. Heterogeneous Tumor-Immune Microenvironments between Primary and Metastatic Tumors in a Patient with ALK Rearrangement-Positive Large Cell Neuroendocrine Carcinoma. *Int J Mol Sci.* 19 déc 2020;21(24):9705.
40. Rekhtman N, Pietanza MC, Hellmann MD, Naidoo J, Arora A, Won H, et al. Next-Generation Sequencing of Pulmonary Large Cell Neuroendocrine Carcinoma Reveals Small Cell Carcinoma-like and Non-Small Cell Carcinoma-like Subsets. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res.* 15 juill 2016;22(14):3618-29.
41. George J, Walter V, Peifer M, Alexandrov LB, Seidel D, Leenders F, et al. Integrative genomic profiling of large-cell neuroendocrine carcinomas reveals distinct subtypes of high-grade neuroendocrine lung tumors. *Nat Commun.* 13 2018;9(1):1048.
42. Lantuejoul S, Fernandez-Cuesta L, Damiola F, Girard N, McLeer A. New molecular classification of large cell neuroendocrine carcinoma and small cell lung carcinoma with potential therapeutic impacts. *Transl Lung Cancer Res.* oct 2020;9(5):2233-44.
43. Fernandez-Cuesta L, Foll M. Molecular studies of lung neuroendocrine neoplasms uncover new concepts and entities. *Transl Lung Cancer Res.* déc 2019;8(Suppl 4):S430-4.
44. Simbolo M, Barbi S, Fassan M, Mafficini A, Ali G, Vicentini C, et al. Gene Expression Profiling of Lung Atypical Carcinoids and Large Cell Neuroendocrine Carcinomas Identifies Three Transcriptomic Subtypes with Specific Genomic Alterations. *J Thorac Oncol Off Publ Int Assoc Study Lung Cancer.* sept 2019;14(9):1651-61.
45. Derks JL, Leblay N, Thunnissen E, van Suylen RJ, den Bakker M, Groen HJM, et al. Molecular Subtypes of Pulmonary Large-cell Neuroendocrine Carcinoma Predict Chemotherapy Treatment Outcome. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res.* 1 janv 2018;24(1):33-42.
46. Rouquette Lassalle I. [Pulmonary neuroendocrine tumors and preneoplastic lesions]. *Ann Pathol.* janv 2016;36(1):34-43.
47. Derks JL, Hendriks LE, Buikhuisen WA, Groen HJM, Thunnissen E, van Suylen RJ, et al. Clinical features of large cell neuroendocrine carcinoma: a population-based overview. *Eur Respir J.* févr 2016;47(2):615-24.
48. Nomori H, Shimosato Y, Kodama T, Morinaga S, Nakajima T, Watanabe S. Subtypes of small cell carcinoma of the lung: morphometric, ultrastructural, and immunohistochemical analyses. *Hum Pathol.* juin 1986;17(6):604-13.
49. Rusch VW, Klimstra DS, Venkatraman ES. Molecular markers help characterize neuroendocrine lung tumors. *Ann Thorac Surg.* sept 1996;62(3):798-809; discussion 809-810.
50. Kozuki T, Fujimoto N, Ueoka H, Kiura K, Fujiwara K, Shiomi K, et al. Complexity in the treatment of pulmonary large cell neuroendocrine carcinoma. *J Cancer Res Clin Oncol.* mars 2005;131(3):147-51.

51. Iyoda A, Hiroshima K, Toyozaki T, Haga Y, Fujisawa T, Ohwada H. Clinical characterization of pulmonary large cell neuroendocrine carcinoma and large cell carcinoma with neuroendocrine morphology. *Cancer*. 1 juin 2001;91(11):1992-2000.
52. Iyoda A, Hiroshima K, Moriya Y, Mizobuchi T, Otsuji M, Sekine Y, et al. Pulmonary large cell neuroendocrine carcinoma demonstrates high proliferative activity. *Ann Thorac Surg*. juin 2004;77(6):1891-5; discussion 1895.
53. Iyoda A, Hiroshima K, Moriya Y, Sekine Y, Shibuya K, Iizasa T, et al. Prognostic impact of large cell neuroendocrine histology in patients with pathologic stage Ia pulmonary non-small cell carcinoma. *J Thorac Cardiovasc Surg*. août 2006;132(2):312-5.
54. Varlotto JM, Recht A, Flickinger JC, Medford-Davis LN, Dyer AM, DeCamp MM. Lobectomy leads to optimal survival in early-stage small cell lung cancer: A retrospective analysis. *J Thorac Cardiovasc Surg*. sept 2011;142(3):538-46.
55. Wang J, Ye L, Cai H, Jin M. Comparative study of large cell neuroendocrine carcinoma and small cell lung carcinoma in high-grade neuroendocrine tumors of the lung: a large population-based study. *J Cancer*. 2019;10(18):4226-36.
56. Kinslow CJ, May MS, Saqi A, Shu CA, Chaudhary KR, Wang TJC, et al. Large-Cell Neuroendocrine Carcinoma of the Lung: A Population-Based Study. *Clin Lung Cancer*. mars 2020;21(2):e99-113.
57. Lee KW, Lee Y, Oh SW, Jin KN, Goo JM. Large cell neuroendocrine carcinoma of the lung: CT and FDG PET findings. *Eur J Radiol*. nov 2015;84(11):2332-8.
58. Inage T, Nakajima T, Fujiwara T, Sakairi Y, Wada H, Suzuki H, et al. Pathological diagnosis of pulmonary large cell neuroendocrine carcinoma by endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration. *Thorac Cancer*. 2018;9(2):273-7.
59. Utilisation des marqueurs tumoraux sériques dans le cancer bronchique primitif. Recommandations de la Société de Pneumologie de Langue Française. *Rev Mal Respir*. 1997;14(Suppl.3):353-39.
60. Roesel C, Terjung S, Weinreich G, Gauler T, Theegarten D, Stamatis G, et al. A Single-Institution Analysis of the Surgical Management of Pulmonary Large Cell Neuroendocrine Carcinomas. *Ann Thorac Surg*. mai 2016;101(5):1909-14.
61. Roesel C, Welter S, Kambartel KO, Weinreich G, Krbek T, Serke M, et al. Prognostic markers in resected large cell neuroendocrine carcinoma: a multicentre retrospective analysis. *J Thorac Dis*. mars 2020;12(3):466-76.
62. Lutfi W, Schuchert MJ, Dhupar R, Sarkaria I, Christie NA, Yang CFJ, et al. Sublobar resection is associated with decreased survival for patients with early stage large-cell neuroendocrine carcinoma of the lung. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 01 2019;29(4):517-24.
63. Peng K, Cao H, You Y, He W, Jiang C, Wang L, et al. Optimal Surgery Type and Adjuvant Therapy for T1N0M0 Lung Large Cell Neuroendocrine Carcinoma. *Front Oncol*. 2021;11:591823.
64. Lowczak A, Kolasinska-Cwikla A, Cwikla JB, Osowiecka K, Palucki J, Rzepko R, et al. Outcomes of Patients with Clinical Stage I-IIIA Large-Cell Neuroendocrine Lung Cancer Treated with Resection. *J Clin Med*. 7 mai 2020;9(5):E1370.
65. Chen Y, Zhang J, Huang C, Tian Z, Zhou X, Guo C, et al. Survival outcomes of surgery in patients with pulmonary large-cell neuroendocrine carcinoma: a retrospective single-institution analysis and literature review. *Orphanet J Rare Dis*. 12 févr 2021;16(1):82.
66. Mazières J, Daste G, Molinier L, Berjaud J, Dahan M, Delsol M, et al. Large cell neuroendocrine carcinoma of the lung: pathological study and clinical outcome of 18 resected cases. *Lung Cancer Amst Neth*. sept 2002;37(3):287-92.
67. Naidoo J, Santos-Zabala ML, Iyriboz T, Woo KM, Sima CS, Fiore JJ, et al. Large Cell Neuroendocrine Carcinoma of the Lung: Clinico-Pathologic Features, Treatment, and Outcomes. *Clin Lung Cancer*. 2016;17(5):e121-9.
68. Pellat A, Wislez M, Svrcek M, Hammel P, Afchain P, André T. [Therapeutic management of poorly differentiated neuroendocrine lung tumors and neuroendocrine carcinomas of the digestive system]. *Bull Cancer (Paris)*. oct 2016;103(10):880-95.
69. Prelaj A, Rebuzzi SE, Del Bene G, Giròn Berrios JR, Emiliani A, De Filippis L, et al. Evaluation of the efficacy of cisplatin-etoposide and the role of thoracic radiotherapy and prophylactic cranial irradiation in LCNEC. *ERJ Open Res*. janv 2017;3(1).
70. Bréchot JM, Postel-Vinay N. [Thoracic oncology]. *Rev Mal Respir*. févr 2006;23(1 Pt 2):2555-59.
71. May MS, Kinslow CJ, Adams C, Saqi A, Shu CA, Chaudhary KR, et al. Outcomes for localized treatment of large cell neuroendocrine carcinoma of the lung in the United States. *Transl Lung Cancer Res*. janv 2021;10(1):71-9.
72. Wegner RE, Abel S, Colonias A. Stereotactic ablative body radiotherapy versus conventionally fractionated radiotherapy for early stage large cell neuroendocrine carcinoma of the lung. *Lung Cancer Manag*. 21 avr 2020;9(3):LMT32.
73. Rossi G, Cavazza A, Marchioni A, Longo L, Migaldi M, Sartori G, et al. Role of chemotherapy and the receptor tyrosine kinases KIT, PDGFRalpha, PDGFRbeta, and Met in large-cell neuroendocrine carcinoma of the lung. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 1 déc 2005;23(34):8774-85.
74. Iyoda A, Hiroshima K, Moriya Y, Takiguchi Y, Sekine Y, Shibuya K, et al. Prospective study of adjuvant chemotherapy for pulmonary large cell neuroendocrine carcinoma. *Ann Thorac Surg*. nov 2006;82(5):1802-7.
75. Sun JM, Ahn MJ, Ahn JS, Um SW, Kim H, Kim HK, et al. Chemotherapy for pulmonary large cell neuroendocrine carcinoma: similar to that for small cell lung cancer or non-small cell lung cancer? *Lung Cancer Amst Neth*. août 2012;77(2):365-70.
76. Iyoda A, Makino T, Koezuka S, Otsuka H, Hata Y. Treatment options for patients with large cell neuroendocrine carcinoma of the lung. *Gen Thorac Cardiovasc Surg*. juin 2014;62(6):351-6.

77. Iyoda A, Makino T, Koezuka S, Otsuka H, Hata Y. Treatment options for patients with large cell neuroendocrine carcinoma of the lung. *Gen Thorac Cardiovasc Surg.* juin 2014;62(6):351-6.
78. Monica V, Scagliotti GV, Ceppi P, Righi L, Cambieri A, Lo Iacono M, et al. Differential Thymidylate Synthase Expression in Different Variants of Large-Cell Carcinoma of the Lung. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res.* 15 déc 2009;15(24):7547-52.
79. Jalal S, Ansari R, Govindan R, Bhatia S, Bruetman D, Fisher W, et al. Pemetrexed in second line and beyond small cell lung cancer: a Hoosier Oncology Group phase II study. *J Thorac Oncol Off Publ Int Assoc Study Lung Cancer.* janv 2009;4(1):93-6.
80. Derks JL, van Suylen RJ, Thunnissen E, den Bakker MA, Groen HJ, Smit EF, et al. Chemotherapy for pulmonary large cell neuroendocrine carcinomas: does the regimen matter? *Eur Respir J.* juin 2017;49(6).
81. Hanna N, Shepherd FA, Fossella FV, Pereira JR, De Marinis F, von Pawel J, et al. Randomized phase III trial of pemetrexed versus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with chemotherapy. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 1 mai 2004;22(9):1589-97.
82. Niho S, Kenmotsu H, Sekine I, Ishii G, Ishikawa Y, Noguchi M, et al. Combination chemotherapy with irinotecan and cisplatin for large-cell neuroendocrine carcinoma of the lung: a multicenter phase II study. *J Thorac Oncol Off Publ Int Assoc Study Lung Cancer.* juill 2013;8(7):980-4.
83. Hadoux J, Kanaan C, Durand A, Hescot S, Hautefeuille V, Cadiot G, et al. Prognostic factors of metastatic neuroendocrine carcinoma under first-line treatment with platinum etoposide with a focus on NEC score and Rb expression: Results from the multicentre RBNEC study of the Groupe d'Etude des Tumeurs Endocrines (GTE) and the ENDOCAN-RENATEN network. *Eur J Cancer.* juill 2021;152:100-15.
84. Zacharias J, Nicholson AG, Ladas GP, Goldstraw P. Large cell neuroendocrine carcinoma and large cell carcinomas with neuroendocrine morphology of the lung: prognosis after complete resection and systematic nodal dissection. *Ann Thorac Surg.* févr 2003;75(2):348-52.
85. Veronesi G, Morandi U, Alloisio M, Terzi A, Cardillo G, Filosso P, et al. Large cell neuroendocrine carcinoma of the lung: a retrospective analysis of 144 surgical cases. *Lung Cancer Amst Neth.* juill 2006;53(1):111-5.
86. Sarkaria IS, Iyoda A, Roh MS, Sica G, Kuk D, Sima CS, et al. Neoadjuvant and adjuvant chemotherapy in resected pulmonary large cell neuroendocrine carcinomas: a single institution experience. *Ann Thorac Surg.* oct 2011;92(4):1180-6; discussion 1186-1187.
87. Fournel L, Falcoz PE, Alifano M, Charpentier MC, Boudaya MS, Magdeleinat P, et al. Surgical management of pulmonary large cell neuroendocrine carcinomas: a 10-year experience. *Eur J Cardio-Thorac Surg Off J Eur Assoc Cardio-Thorac Surg.* janv 2013;43(1):111-4.
88. Kenmotsu H, Niho S, Ito T, Ishikawa Y, Noguchi M, Tada H, et al. A pilot study of adjuvant chemotherapy with irinotecan and cisplatin for completely resected high-grade pulmonary neuroendocrine carcinoma (large cell neuroendocrine carcinoma and small cell lung cancer). *Lung Cancer Amst Neth.* juin 2014;84(3):254-8.
89. Kujtan L, Kennedy KF, Manthravadi S, Davis JR, Subramanian J. MINIO1.09: Outcomes of Early Stage Large Cell Neuroendocrine Lung Carcinoma (LCNELC): A National Cancer Database (NCDB) Analysis. *J Thorac Oncol.* 1 nov 2016;11(11):S261-2.
90. Kim KW, Kim HK, Kim J, Shim YM, Ahn MJ, Choi YL. Outcomes of Curative-Intent Surgery and Adjuvant Treatment for Pulmonary Large Cell Neuroendocrine Carcinoma. *World J Surg.* juill 2017;41(7):1820-7.
91. Filosso PL, Guerrero F, Evangelista A, Galassi C, Welter S, Rendina EA, et al. Adjuvant chemotherapy for large-cell neuroendocrine lung carcinoma: results from the European Society for Thoracic Surgeons Lung Neuroendocrine Tumours Retrospective Database. *Eur J Cardio-Thorac Surg Off J Eur Assoc Cardio-Thorac Surg.* 28 avr 2017;
92. Kujtan L, Muthukumar V, Kennedy KF, Davis JR, Masood A, Subramanian J. The Role of Systemic Therapy in the Management of Stage I Large Cell Neuroendocrine Carcinoma of the Lung. *J Thorac Oncol Off Publ Int Assoc Study Lung Cancer.* mai 2018;13(5):707-14.
93. Kenmotsu H, Niho S, Tsuboi M, Wakabayashi M, Ishii G, Nakagawa K, et al. Randomized Phase III Study of Irinotecan Plus Cisplatin Versus Etoposide Plus Cisplatin for Completely Resected High-Grade Neuroendocrine Carcinoma of the Lung: JCOG1205/1206. *J Clin Oncol.* 2 nov 2020;JCO.20.01806.
94. Fasano M, Della Corte CM, Papaccio F, Ciardiello F, Morgillo F. Pulmonary Large-Cell Neuroendocrine Carcinoma: From Epidemiology to Therapy. *J Thorac Oncol Off Publ Int Assoc Study Lung Cancer.* août 2015;10(8):1133-41.
95. Ogawa H, Tanaka Y, Kitamura Y, Shimizu N, Doi T, Hokka D, et al. Efficacy of perioperative chemotherapy for pulmonary high-grade neuroendocrine carcinomas: a propensity score matching analysis. *J Thorac Dis.* avr 2019;11(4):1145-54.
96. Christopoulos P, Engel-Riedel W, Grohé C, Kropf-Sanchen C, von Pawel J, Gütz S, et al. Everolimus with paclitaxel and carboplatin as first-line treatment for metastatic large-cell neuroendocrine lung carcinoma: a multicenter phase II trial. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol.* 23 mai 2017;
97. Pellat A, Wislez M, Svrcek M, Hammel P, Afchain P, André T. [Therapeutic management of poorly differentiated neuroendocrine lung tumors and neuroendocrine carcinomas of the digestive system]. *Bull Cancer (Paris).* oct 2016;103(10):880-95.
98. Komiya T, Ravindra N, Powell E. Role of Immunotherapy in Stage IV Large Cell Neuroendocrine Carcinoma of the Lung. *Asian Pac J Cancer Prev APJCP.* 1 févr 2021;22(2):365-70.
99. Takimoto Sato M, Ikezawa Y, Sato M, Suzuki A, Kawai Y. Large cell neuroendocrine carcinoma of the lung that responded to nivolumab: A case report. *Mol Clin Oncol.* juill 2020;13(1):43-7.

100. Dudnik E, Kareff S, Moskovitz M, Kim C, Liu SV, Lobachov A, et al. Real-world survival outcomes with immune checkpoint inhibitors in large-cell neuroendocrine tumors of lung. *J Immunother Cancer*. févr 2021;9(2):e001999.
101. Chan DL, Rodriguez-Freixinos V, Doherty M, Wasson K, Iscoe N, Raskin W, et al. Avelumab in unresectable/metastatic, progressive, grade 2–3 neuroendocrine neoplasms (NENs): Combined results from NET-001 and NET-002 trials. *Eur J Cancer*. juill 2022;169:74-81.
102. Fink G, Krelbaum T, Yellin A, Bendayan D, Saute M, Glazer M, et al. Pulmonary carcinoid: presentation, diagnosis, and outcome in 142 cases in Israel and review of 640 cases from the literature. *Chest*. juin 2001;119(6):1647-51.
103. Dasari A, Shen C, Halperin D, Zhao B, Zhou S, Xu Y, et al. Trends in the Incidence, Prevalence, and Survival Outcomes in Patients With Neuroendocrine Tumors in the United States. *JAMA Oncol*. 1 oct 2017;3(10):1335-42.
104. Yoon JY, Sigel K, Martin J, Jordan R, Beasley MB, Smith C, et al. Evaluation of the Prognostic Significance of TNM Staging Guidelines in Lung Carcinoid Tumors. *J Thorac Oncol Off Publ Int Assoc Study Lung Cancer*. févr 2019;14(2):184-92.
105. Robelin P, Hadoux J, Forestier J, Planchard D, Hervieu V, Berdelou A, et al. Characterization, Prognosis, and Treatment of Patients With Metastatic Lung Carcinoid Tumors. *J Thorac Oncol Off Publ Int Assoc Study Lung Cancer*. juin 2019;14(6):993-1002.
106. Simon C, Dansin E, Gérinière L, Arpin D. Enquête Nationale sur les CARCinoïdes Thoraciques (ENCART). Résultats généraux sur la prise en charge en 2018–2019. *Rev Mal Respir Actual*. janv 2020;12(1):43.
107. Reuling EMBP, Naves DD, Daniels JMA, Dickhoff C, Kortman PC, Broeckkaert MAMB, et al. Diagnosis of atypical carcinoid can be made on biopsies > 4 mm² and is accurate. *Virchows Arch*. mars 2022;480(3):587-93.
108. Moonen L, Derks JL, Hermans BCM, Bunnik IM, Hillen LM, van Suylen RJ, et al. Preoperative Biopsy Diagnosis in Pulmonary Carcinoids, a Shot in the Dark. *J Thorac Oncol*. avr 2021;16(4):610-8.
109. Travis WD, Brambilla E, Burke AP, Marx A, Nicholson AG. Introduction to The 2015 World Health Organization Classification of Tumors of the Lung, Pleura, Thymus, and Heart. *J Thorac Oncol Off Publ Int Assoc Study Lung Cancer*. sept 2015;10(9):1240-2.
110. Vesterinen T, Kuopio T, Ahtiainen M, Knuuttila A, Mustonen H, Salmenkivi K, et al. PD-1 and PD-L1 expression in pulmonary carcinoid tumors and their association to tumor spread. *Endocr Connect*. 1 août 2019;8(8):1168-75.
111. Altinay S, Metovic J, Massa F, Gatti G, Cassoni P, Scagliotti GV, et al. Spread through air spaces (STAS) is a predictor of poor outcome in atypical carcinoids of the lung. *Virchows Arch Int J Pathol*. sept 2019;475(3):325-34.
112. Aly RG, Rekhtman N, Li X, Takahashi Y, Eguchi T, Tan KS, et al. Spread Through Air Spaces (STAS) Is Prognostic in Atypical Carcinoid, Large Cell Neuroendocrine Carcinoma, and Small Cell Carcinoma of the Lung. *J Thorac Oncol Off Publ Int Assoc Study Lung Cancer*. sept 2019;14(9):1583-93.
113. Papaxoinis G, Nonaka D, O'Brien C, Sanderson B, Krysiak P, Mansoor W. Prognostic Significance of CD44 and Orthopedia Homeobox Protein (OTP) Expression in Pulmonary Carcinoid Tumours. *Endocr Pathol*. mars 2017;28(1):60-70.
114. Pelosi G, Fabbri A, Cossa M, Sonzogni A, Valeri B, Righi L, et al. What clinicians are asking pathologists when dealing with lung neuroendocrine neoplasms? *Semin Diagn Pathol*. nov 2015;32(6):469-79.
115. Walter T, van Brakel B, Vercherat C, Hervieu V, Forestier J, Chayvialle JA, et al. O6-Methylguanine-DNA methyltransferase status in neuroendocrine tumours: prognostic relevance and association with response to alkylating agents. *Br J Cancer*. 3 févr 2015;112(3):523-31.
116. Derks JL, Leblay N, Lantuejoul S, Dingemans AMC, Speel EJM, Fernandez-Cuesta L. New Insights into the Molecular Characteristics of Pulmonary Carcinoids and Large Cell Neuroendocrine Carcinomas, and the Impact on Their Clinical Management. *J Thorac Oncol Off Publ Int Assoc Study Lung Cancer*. juin 2018;13(6):752-66.
117. Fernandez-Cuesta L, Peifer M, Lu X, Sun R, Ozretić L, Seidal D, et al. Frequent mutations in chromatin-remodelling genes in pulmonary carcinoids. *Nat Commun*. 27 mars 2014;5:3518.
118. Simbolo M, Mafficini A, Sikora KO, Fassan M, Barbi S, Corbo V, et al. Lung neuroendocrine tumours: deep sequencing of the four World Health Organization histotypes reveals chromatin-remodelling genes as major players and a prognostic role for TERT, RB1, MEN1 and KMT2D. *J Pathol*. 2017;241(4):488-500.
119. Lei X, Zhu S, Ren D, Ren F, Li T, Zhou N, et al. Metastatic pulmonary carcinoids with EML4-ALK fusion response to ALK inhibitors: two case reports and review of literature. *Transl Lung Cancer Res*. juin 2022;11(6):1176-84.
120. Fukuizumi A, Akagi K, Sakai H. A Case of Atypical Carcinoid: Harboring Variant 3a/b EML4-ALK Rearrangement. *J Thorac Oncol Off Publ Int Assoc Study Lung Cancer*. oct 2015;10(10):e104-106.
121. Liu N, Wang J, Fu X, Zheng X, Gao H, Tian T, et al. A case of primary pulmonary atypical carcinoid with EML4-ALK rearrangement. *Cancer Biol Ther*. 2020;21(1):12-6.
122. Nakajima M, Uchiyama N, Shigemasa R, Matsumura T, Matsuoka R, Nomura A. Atypical Carcinoid Tumor with Anaplastic Lymphoma Kinase (ALK) Rearrangement Successfully Treated by an ALK Inhibitor. *Intern Med Tokyo Jpn*. 2016;55(21):3151-3.
123. Wang VE, Young L, Ali S, Miller VA, Urisman A, Wolfe J, et al. A Case of Metastatic Atypical Neuroendocrine Tumor with ALK Translocation and Diffuse Brain Metastases. *The Oncologist*. juill 2017;22(7):768-73.
124. Zheng Q, Zheng M, Jin Y, Shen X, Shan L, Shen L, et al. ALK-rearrangement neuroendocrine carcinoma of the lung: a comprehensive study of a rare case series and review of literature. *OncoTargets Ther*. 2018;11:4991-8.
125. Alcalá N, Leblay N, Gabriel A a. G, Mangiante L, Hervas D, Giffon T, et al. Integrative and comparative genomic analyses identify clinically relevant pulmonary carcinoid groups and unveil the supra-carcinoids. *Nat Commun*. 20 2019;10(1):3407.

126. Quinn AM, Chaturvedi A, Nonaka D. High-grade Neuroendocrine Carcinoma of the Lung With Carcinoid Morphology: A Study of 12 Cases. *Am J Surg Pathol*. févr 2017;41(2):263-70.
127. Rubino M, Scoazec JY, Pisa E, Faron M, Spaggiari L, Hadoux J, et al. Lung carcinoids with high proliferative activity: Further support for the identification of a new tumor category in the classification of lung neuroendocrine neoplasms. *Lung Cancer Amst Neth*. oct 2020;148:149-58.
128. Lombard-Bohas C, François L, Forestier J, Olesinski J, Walter T. Carcinoid heart disease: pathophysiology, clinical features, biology, screening, prognosis and treatment. *Hepato-Gastro Oncol Dig*. oct 2016;23(S2):17-27.
129. Halperin DM, Shen C, Dasari A, Xu Y, Chu Y, Zhou S, et al. Frequency of carcinoid syndrome at neuroendocrine tumour diagnosis: a population-based study. *Lancet Oncol*. avr 2017;18(4):525-34.
130. Sachithanandan N, Harle RA, Burgess JR. Bronchopulmonary carcinoid in multiple endocrine neoplasia type 1. *Cancer*. 1 févr 2005;103(3):509-15.
131. Larsson C, Skogseid B, Oberg K, Nakamura Y, Nordenskjöld M. Multiple endocrine neoplasia type 1 gene maps to chromosome 11 and is lost in insulinoma. *Nature*. 3 mars 1988;332(6159):85-7.
132. Spaggiari L, Veronesi G, Gasparri R, Pelosi G. Synchronous bilateral lung carcinoid tumors: a rare entity? *Eur J Cardio-Thorac Surg Off J Eur Assoc Cardio-Thorac Surg*. août 2003;24(2):334; author reply 335.
133. Beshay M, Roth T, Stein R, Schmid RA. Synchronous bilateral typical pulmonary carcinoid tumors. *Eur J Cardio-Thorac Surg Off J Eur Assoc Cardio-Thorac Surg*. févr 2003;23(2):251-3.
134. Baudin E, Caplin M, Garcia-Carbonero R, Fazio N, Ferolla P, Filosso PL, et al. Lung and thymic carcinoids: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up☆. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. avr 2021;32(4):439-51.
135. Briganti V, Cuccurullo V, Berti V, Di Stasio GD, Linguanti F, Mungai F, et al. 99mTc-EDDA/HYNIC-TOC is a New Opportunity in Neuroendocrine Tumors of the Lung (and in other Malignant and Benign Pulmonary Diseases). *Curr Radiopharm*. 2020;13(3):166-76.
136. Skoura E, Michopoulou S, Mohmaduvash M, Panagiotidis E, Al Harbi M, Toumpanakis C, et al. The Impact of 68Ga-DOTATATE PET/CT Imaging on Management of Patients with Neuroendocrine Tumors: Experience from a National Referral Center in the United Kingdom. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med*. janv 2016;57(1):34-40.
137. Deppen SA, Liu E, Blume JD, Clanton J, Shi C, Jones-Jackson LB, et al. Safety and Efficacy of 68Ga-DOTATATE PET/CT for Diagnosis, Staging, and Treatment Management of Neuroendocrine Tumors. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med*. mai 2016;57(5):708-14.
138. Ito T, Jensen RT. Molecular imaging in neuroendocrine tumors: recent advances, controversies, unresolved issues, and roles in management. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. févr 2017;24(1):15-24.
139. Ambrosini V, Campana D, Tomassetti P, Grassetto G, Rubello D, Fanti S. PET/CT with 68Gallium-DOTA-peptides in NET: an overview. *Eur J Radiol*. nov 2011;80(2):e116-119.
140. Gasparri R, Rezende GC, Fazio N, Maisonneuve P, Brambilla D, Travaini LL, et al. Fluorodeoxyglucose positron emission tomography in pulmonary carcinoid tumors. *Q J Nucl Med Mol Imaging Off Publ Ital Assoc Nucl Med AIMN Int Assoc Radiopharmacol IAR Sect Soc Of*. déc 2015;59(4):446-54.
141. Garin E, Le Jeune F, Devillers A, Cuggia M, de Lajarte-Thirouard AS, Bouriel C, et al. Predictive value of 18F-FDG PET and somatostatin receptor scintigraphy in patients with metastatic endocrine tumors. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med*. juin 2009;50(6):858-64.
142. Pattenden HA, Leung M, Beddow E, Dusmet M, Nicholson AG, Shackcloth M, et al. Test performance of PET-CT for mediastinal lymph node staging of pulmonary carcinoid tumours. *Thorax*. avr 2015;70(4):379-81.
143. Bouledrak K, Walter T, Souquet PJ, Lombard-Bohas C. [Metastatic bronchial carcinoid tumors]. *Rev Pneumol Clin*. févr 2016;72(1):41-8.
144. Jin C, Sharma AN, Thevakumar B, Majid M, Al Chalaby S, Takahashi N, et al. Carcinoid Heart Disease: Pathophysiology, Pathology, Clinical Manifestations, and Management. *Cardiology*. 2021;146(1):65-73.
145. Dusmet ME, McKneally MF. Pulmonary and thymic carcinoid tumors. *World J Surg*. févr 1996;20(2):189-95.
146. Neuberger M, Hapfelmeier A, Schmidt M, Gesierich W, Reichenberger F, Morresi-Hauf A, et al. Carcinoid tumours of the lung and the « PEPPS » approach: evaluation of preoperative bronchoscopic tumour debulking as preparation for subsequent parenchyma-sparing surgery. *BMJ Open Respir Res*. 2015;2(1):e000090.
147. Kneuert PJ, Kamel MK, Stiles BM, Lee BE, Rahouma M, Harrison SW, et al. Incidence and Prognostic Significance of Carcinoid Lymph Node Metastases. *Ann Thorac Surg*. oct 2018;106(4):981-8.
148. Terzi A, Lonardon A, Falezza G, Furlan G, Scanagatta P, Pasini F, et al. Sleeve lobectomy for non-small cell lung cancer and carcinoids: results in 160 cases. *Eur J Cardio-Thorac Surg Off J Eur Assoc Cardio-Thorac Surg*. mai 2002;21(5):888-93.
149. Fox M, Van Berkel V, Bousamra M, Sloan S, Martin RCG. Surgical management of pulmonary carcinoid tumors: sublobar resection versus lobectomy. *Am J Surg*. févr 2013;205(2):200-8.
150. 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*. janv 1995;59(1):78-83.
151. Brokx HAP, Paul MA, Postmus PE, Sutudja TG. Long-term follow-up after first-line bronchoscopic therapy in patients with bronchial carcinoids. *Thorax*. mai 2015;70(5):468-72.

152. Bilski M, Mertowska P, Mertowski S, Sawicki M, Hymos A, Niedźwiedzka-Rystwej P, et al. The Role of Conventionally Fractionated Radiotherapy and Stereotactic Radiotherapy in the Treatment of Carcinoid Tumors and Large-Cell Neuroendocrine Cancer of the Lung. *Cancers*. 30 déc 2021;14(1):177.
153. Singh D, Chen Y, Cummings MA, Milano MT. Inoperable Pulmonary Carcinoid Tumors: Local Control Rates With Stereotactic Body Radiotherapy/Hypofractionated RT With Image-Guided Radiotherapy. *Clin Lung Cancer*. 2019;20(3):e284-90.
154. Wegner RE, Abel S, Hasan S, Horne ZD, Colonias A, Weksler B, et al. The role of adjuvant therapy for atypical bronchopulmonary carcinoids. *Lung Cancer Amst Neth*. 2019;131:90-4.
155. Ramirez RA, Thomas K, Jacob A, Lin K, Bren-Mattison Y, Chauhan A. Adjuvant therapy for lung neuroendocrine neoplasms. *World J Clin Oncol*. 24 août 2021;12(8):664-74.
156. Sobash PT, Ullah A, Karim NA. Survival Benefit of Adjuvant Chemotherapy in Pulmonary Carcinoid Tumors. *Cancers*. 28 sept 2022;14(19):4730.
157. Filosso PL, Ferolla P, Guerrera F, Ruffini E, Travis WD, Rossi G, et al. Multidisciplinary management of advanced lung neuroendocrine tumors. *J Thorac Dis*. avr 2015;7(Suppl 2):S163-171.
158. Lou F, Sarkaria I, Pietanza C, Travis W, Roh MS, Sica G, et al. Recurrence of pulmonary carcinoid tumors after resection: implications for postoperative surveillance. *Ann Thorac Surg*. oct 2013;96(4):1156-62.
159. Panzuto F, Di Fonzo M, Iannicelli E, Sciuto R, Maini CL, Capurso G, et al. Long-term clinical outcome of somatostatin analogues for treatment of progressive, metastatic, well-differentiated entero-pancreatic endocrine carcinoma. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol ESMO*. mars 2006;17(3):461-6.
160. Rinke A, Müller HH, Schade-Brittinger C, Klose KJ, Barth P, Wied M, et al. Placebo-controlled, double-blind, prospective, randomized study on the effect of octreotide LAR in the control of tumor growth in patients with metastatic neuroendocrine midgut tumors: a report from the PROMID Study Group. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 1 oct 2009;27(28):4656-63.
161. Caplin ME, Pavel M, Ćwikła JB, Phan AT, Raderer M, Sedláčková E, et al. Lanreotide in metastatic enteropancreatic neuroendocrine tumors. *N Engl J Med*. 17 juill 2014;371(3):224-33.
162. Sullivan I, Le Teuff G, Guigay J, Caramella C, Berdelou A, Leboulleux S, et al. Antitumour activity of somatostatin analogues in sporadic, progressive, metastatic pulmonary carcinoids. *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990. 2017;75:259-67.
163. Ferolla P, Brizzi MP, Meyer T, Mansoor W, Mazieres J, Do Cao C, et al. Efficacy and safety of long-acting pasireotide or everolimus alone or in combination in patients with advanced carcinoids of the lung and thymus (LUNA): an open-label, multicentre, randomised, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2017;18(12):1652-64.
164. Pavel ME, Hainsworth JD, Baudin E, Peeters M, Hörsch D, Winkler RE, et al. Everolimus plus octreotide long-acting repeatable for the treatment of advanced neuroendocrine tumours associated with carcinoid syndrome (RADIANT-2): a randomised, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet Lond Engl*. 10 déc 2011;378(9808):2005-12.
165. Fazio N, Granberg D, Grossman A, Saletan S, Klimovsky J, Panneerselvam A, et al. Everolimus plus octreotide long-acting repeatable in patients with advanced lung neuroendocrine tumors: analysis of the phase 3, randomized, placebo-controlled RADIANT-2 study. *Chest*. avr 2013;143(4):955-62.
166. Yao JC, Fazio N, Singh S, Buzzoni R, Carnaghi C, Wolin E, et al. Everolimus for the treatment of advanced, non-functional neuroendocrine tumours of the lung or gastrointestinal tract (RADIANT-4): a randomised, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet Lond Engl*. 5 mars 2016;387(10022):968-77.
167. Ferolla P, Brizzi MP, Meyer T, Mansoor W, Mazieres J, Do Cao C, et al. Efficacy and safety of long-acting pasireotide or everolimus alone or in combination in patients with advanced carcinoids of the lung and thymus (LUNA): an open-label, multicentre, randomised, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 23 oct 2017;
168. Raymond E, Dahan L, Raoul JL, Bang YJ, Borbath I, Lombard-Bohas C, et al. Sunitinib malate for the treatment of pancreatic neuroendocrine tumors. *N Engl J Med*. 10 févr 2011;364(6):501-13.
169. Xu J, Shen L, Zhou Z, Li J, Bai C, Chi Y, et al. Surufatinib in advanced extrapancreatic neuroendocrine tumours (SANET-ep): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet Oncol*. 1 nov 2020;21(11):1500-12.
170. Sun W, Lipsitz S, Catalano P, Mailliard JA, Haller DG, Eastern Cooperative Oncology Group. Phase II/III study of doxorubicin with fluorouracil compared with streptozocin with fluorouracil or dacarbazine in the treatment of advanced carcinoid tumors: Eastern Cooperative Oncology Group Study E1281. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 1 août 2005;23(22):4897-904.
171. Crona J, Fanola I, Lindholm DP, Antonodimitrakis P, Öberg K, Eriksson B, et al. Effect of temozolomide in patients with metastatic bronchial carcinoids. *Neuroendocrinology*. 2013;98(2):151-5.
172. Al-Toubah T, Morse B, Strosberg J. Capecitabine and Temozolomide in Advanced Lung Neuroendocrine Neoplasms. *The Oncologist*. 27 août 2019;
173. Dussol AS, Joly MO, Vercherat C, Forestier J, Hervieu V, Scoazec JY, et al. Gemcitabine and oxaliplatin or alkylating agents for neuroendocrine tumors: Comparison of efficacy and search for predictive factors guiding treatment choice. *Cancer*. 1 oct 2015;121(19):3428-34.
174. Walter T, Planchard D, Bouledrak K, Scoazec JY, Souquet PJ, Dussol AS, et al. Evaluation of the combination of oxaliplatin and 5-fluorouracil or gemcitabine in patients with sporadic metastatic pulmonary carcinoid tumors. *Lung Cancer Amst Neth*. juin 2016;96:68-73.

175. Ferolla P, Berruti A, Spada F, Brizzi MP, Ibrahim T, Marconcini R, et al. Efficacy and Safety of Lanreotide Autogel and Temozolomide Combination Therapy in Progressive Thoracic Neuroendocrine Tumors (carcinoid): Results from the Phase 2 ATLANT Study. *Neuroendocrinology*. 31 août 2022;
176. Paganelli G, Zoboli S, Cremonesi M, Bodei L, Ferrari M, Grana C, et al. Receptor-mediated radiotherapy with 90Y-DOTA-D-Phe1-Tyr3-octreotide. *Eur J Nucl Med*. avr 2001;28(4):426-34.
177. Imhof A, Brunner P, Marincek N, Briel M, Schindler C, Rasch H, et al. Response, survival, and long-term toxicity after therapy with the radiolabeled somatostatin analogue [90Y-DOTA]-TOC in metastasized neuroendocrine cancers. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 10 juin 2011;29(17):2416-23.
178. Strosberg J, El-Haddad G, Wolin E, Hendifar A, Yao J, Chasen B, et al. Phase 3 Trial of (177)Lu-Dotatate for Midgut Neuroendocrine Tumors. *N Engl J Med*. 12 2017;376(2):125-35.
179. Mariniello A, Bodei L, Tinelli C, Baio SM, Gilardi L, Colandrea M, et al. Long-term results of PRRT in advanced bronchopulmonary carcinoid. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. mars 2016;43(3):441-52.
180. Ianniello A, Sansovini M, Severi S, Nicolini S, Grana CM, Massri K, et al. Peptide receptor radionuclide therapy with (177)Lu-DOTATATE in advanced bronchial carcinoids: prognostic role of thyroid transcription factor 1 and (18)F-FDG PET. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. juin 2016;43(6):1040-6.
181. Brabander T, van der Zwan WA, Teunissen JJM, Kam BLR, Feelders RA, de Herder WW, et al. Long-Term Efficacy, Survival, and Safety of [177Lu-DOTA0,Tyr3]octreotate in Patients with Gastroenteropancreatic and Bronchial Neuroendocrine Tumors. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res*. 15 août 2017;23(16):4617-24.
182. Zidan L, Irvani A, Oleinikov K, Ben-Haim S, Gross DJ, Meirovitz A, et al. Efficacy and Safety of 177Lu-DOTATATE in Lung Neuroendocrine Tumors: A Bicenter study. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med*. févr 2022;63(2):218-25.
183. Naraev BG, Ramirez RA, Kendi AT, Halfdanarson TR. Peptide Receptor Radionuclide Therapy for Patients With Advanced Lung Carcinoids. *Clin Lung Cancer*. mai 2019;20(3):e376-92.
184. Dahan L, Bonnetain F, Rougier P, Raoul JL, Gamelin E, Etienne PL, et al. Phase III trial of chemotherapy using 5-fluorouracil and streptozotocin compared with interferon alpha for advanced carcinoid tumors: FNCLCC-FFCD 9710. *Endocr Relat Cancer*. déc 2009;16(4):1351-61.
185. Tiensuu Janson EM, Ahlström H, Andersson T, Oberg KE. Octreotide and interferon alfa: a new combination for the treatment of malignant carcinoid tumours. *Eur J Cancer Oxf Engl*. 1992;28A(10):1647-50.
186. Frank M, Klose KJ, Wied M, Ishaque N, Schade-Brittinger C, Arnold R. Combination therapy with octreotide and alpha-interferon: effect on tumor growth in metastatic endocrine gastroenteropancreatic tumors. *Am J Gastroenterol*. mai 1999;94(5):1381-7.
187. Yao JC, Strosberg J, Fazio N, Pavel ME, Bergsland E, Ruzsniowski P, et al. Spatalizumab in metastatic, well/poorly-differentiated neuroendocrine neoplasms. *Endocr Relat Cancer*. 1 janv 2021;ERC-20-0382.R1.
188. Mehnert JM, Bergsland E, O'Neil BH, Santoro A, Schellens JHM, Cohen RB, et al. Pembrolizumab for the treatment of programmed death-ligand 1-positive advanced carcinoid or pancreatic neuroendocrine tumors: Results from the KEYNOTE-028 study. *Cancer*. 1 juill 2020;126(13):3021-30.
189. Strosberg J, Mizuno N, Doi T, Grande E, Delord JP, Shapira-Frommer R, et al. Efficacy and Safety of Pembrolizumab in Previously Treated Advanced Neuroendocrine Tumors: Results From the Phase II KEYNOTE-158 Study. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res*. 1 mai 2020;26(9):2124-30.
190. Klein O, Kee D, Markman B, Michael M, Underhill C, Carlino MS, et al. Immunotherapy of Ipilimumab and Nivolumab in Patients with Advanced Neuroendocrine Tumors: A Subgroup Analysis of the CA209-538 Clinical Trial for Rare Cancers. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res*. 1 sept 2020;26(17):4454-9.
191. Diaco DS, Hajarizadeh H, Mueller CR, Fletcher WS, Pommier RF, Woltering EA. Treatment of metastatic carcinoid tumors using multimodality therapy of octreotide acetate, intra-arterial chemotherapy, and hepatic arterial chemoembolization. *Am J Surg*. mai 1995;169(5):523-8.
192. Gupta S, Yao JC, Ahrar K, Wallace MJ, Morello FA, Madoff DC, et al. Hepatic artery embolization and chemoembolization for treatment of patients with metastatic carcinoid tumors: the M.D. Anderson experience. *Cancer J Sudbury Mass*. août 2003;9(4):261-7.
193. Therasse E, Breitmayer F, Roche A, De Baere T, Indushekar S, Ducreux M, et al. Transcatheter chemoembolization of progressive carcinoid liver metastasis. *Radiology*. nov 1993;189(2):541-7.
194. Roche A, Girish BV, de Baère T, Baudin E, Boige V, Elias D, et al. Trans-catheter arterial chemoembolization as first-line treatment for hepatic metastases from endocrine tumors. *Eur Radiol*. janv 2003;13(1):136-40.
195. Sun TY, Hwang G, Pancirer D, Hornbacker K, Codima A, Lui NS, et al. Diffuse idiopathic pulmonary neuroendocrine cell hyperplasia: clinical characteristics and progression to carcinoid tumour. *Eur Respir J*. janv 2022;59(1):2101058.
196. Chung C, Bommart S, Marchand-Adam S, Lederlin M, Fournel L, Charpentier MC, et al. Long-Term Imaging Follow-Up in DIPNECH: Multicenter Experience. *J Clin Med*. 30 juin 2021;10(13):2950.
197. Hayes AR, Luong TV, Banks J, Shah H, Watkins J, Lim E, et al. Diffuse idiopathic pulmonary neuroendocrine cell hyperplasia (DIPNECH): Prevalence, clinicopathological characteristics and survival outcome in a cohort of 311 patients with well-differentiated lung neuroendocrine tumours. *J Neuroendocrinol [Internet]*. oct 2022 [cité 5 janv 2023];34(10). Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/jne.13184>
198. Wirtschafter E, Walts AE, Liu ST, Marchevsky AM. Diffuse Idiopathic Pulmonary Neuroendocrine Cell Hyperplasia of the Lung (DIPNECH): Current Best Evidence. *Lung*. oct 2015;193(5):659-67.



199. Al-Toubah T, Strosberg J, Halfdanarson TR, Oleinikov K, Gross DJ, Haider M, et al. Somatostatin Analogs Improve Respiratory Symptoms in Patients With Diffuse Idiopathic Neuroendocrine Cell Hyperplasia. Chest. juill 2020;158(1):401-5.
200. **Goldstraw P, Chansky K, Crowley J, Rami-Porta R, Asamura H, Eberhardt WEE, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for Revision of the TNM Stage Groupings in the Forthcoming (Eighth) Edition of the TNM Classification for Lung Cancer. J Thorac Oncol Off Publ Int Assoc Study Lung Cancer. janv 2016;11(1):39-51.**