LES TUMEURS NEUROENDOCRINES (TNE) : Carcinoïdes typiques, atypiques et NOS

1. Introduction

Les tumeurs carcinoïdes NOS, les carcinoïdes typiques (CT) et les carcinoïdes atypiques (CA) sont des tumeurs rares qui représentent 1 à 2% de toutes les tumeurs bronchiques primitives et environ 25% de toutes les tumeurs neuroendocrines (y compris les extra pulmonaires). Les carcinoïdes sont des TNE bien différenciées de bas grade G1 (CT), ou de grade intermédiaire G2 (CA). Il s'agit pourtant de tumeurs malignes en raison de leur agressivité locale et de leur potentiel métastatique. Les CT représentent environ 80% à 90% de l'ensemble des tumeurs carcinoïdes dans les séries chirurgicales publiées (102).

Leur prévalence est croissante depuis de nombreuses années, possiblement favorisée par l'augmentation de l'utilisation des scanners thoraciques, la sensibilisation des radiologues et pneumologues, et peut-être liée à une authentique augmentation d'incidence (23,103).

Elles surviennent le plus souvent de manière sporadique mais peuvent parfois s'intégrer dans un tableau de DIPNECH ou de néoplasie endocrinienne multiple (NEM1).

La distribution de l'âge au diagnostic est très large, allant de la petite enfance à la neuvième décade, avec un âge moyen de découverte vers 50 ans. Il existe une discrète prédominance féminine (Ratio= 2/1) chez les moins de 50 ans. L'association avec le tabagisme est probable pour les CA, non démontrée pour les CT.

Le pronostic de ces tumeurs est dépendant du grade OMS (CT ou CA) et du stade TNM. La 8ème classification UICC TNM est utilisée pour décrire ces tumeurs, même si elle ne leur est pas spécifique.

Pour les CT, la survie spécifique à 10 ans des stades I, II, III et IV est respectivement de 96%, 85%, 81% et 59%.

Pour les CA, la survie spécifique à 10 ans des stades I, II, III et IV est respectivement de 88%, 75%, 47% et 18%.

Plus de 80% des carcinoïdes pulmonaires sont découverts à un stade précoce, stade I ou II (104).

Au stade métastatique, la survie à 5 ans des tumeurs carcinoïdes NOS est de 60%. Un PS 0-1, une fixation sur l'imagerie des récepteurs à la somatostatine, un taux de chromogranine A sanguin faible et un index mitotique faible sont des facteurs de bon pronostic au stade métastatique (105).

Comme l'a révélé l'enquête française sur la prise en charge des tumeurs carcinoïdes thoraciques (étude ENCART 2018-2019), la connaissance par la communauté médicale française des recommandations diagnostiques et thérapeutiques reste très hétérogène et insuffisante (106).

La prise en charge de ces tumeurs doit donc s'appuyer sur l'avis de réseaux de références. La relecture anatomopathologique TENpath (www.reseau-gte.org/tenpath) et la présentation du dossier en RCP RENATEN sont les garants de l'amélioration de la qualité de prise en charge de ces tumeurs rares.

2. Le diagnostic anatomopathologique

L'analyse histologique de ces tumeurs a un intérêt majeur, car elle permet à la fois d'établir le diagnostic et le pronostic. En effet, les seuls critères distinctifs actuellement connus permettant la stratification des patients selon la prédiction de la survie sont l'index mitotique et/ou l'existence d'une nécrose focale, ce qui permet de séparer les CT de bon pronostic des CA de plus mauvais pronostic.

Basée uniquement sur des critères histologiques, la distinction entre CT et CA ne peut se faire avec certitude que sur la pièce opératoire de la tumeur primitive. Elle est beaucoup plus hasardeuse sur de simples biopsies bronchiques et a fortiori sur du matériel cytologique. Sur une revue comparative anatomopathologique entre les diagnostics sur biopsies préopératoires et la pièce opératoire finale de 64 patients, on note 45% d'erreur. La totalité concerne des CA (sur la pièce opératoire), faussement diagnostiqués comme des CT sur la biopsie préopératoire, particulièrement pour des biopsies inférieures à 4 mm^2 (107). Sur une plus grosse cohorte de 330 carcinoïdes opérés, Moonen *et al* décrivent 57% de redressement diagnostique, dont un quart concerne des TC et NOS préopératoires reclassés en CA lors de l'analyse post opératoire (108). C'est la raison pour laquelle le

terme "tumeur carcinoïde NOS" a été introduit dans la nouvelle classification OMS 2021, afin de nommer une tumeur carcinoïde à partir de petites biopsies ou en cas de tumeur carcinoïde métastatique. L'index mitotique, la présence/absence de nécrose et l'index Ki-67 doivent néanmoins être décrits pour ces tumeurs métastatiques. L'utilisation de **l'index de prolifération Ki-67**, validée en routine pour la classification des TNE digestives, n'est actuellement pas indispensable pour distinguer les CT des CA, mais il peut être utile pour les différencier des NNE de haut grade (CNEGC et CPC) sur des fragments biopsiques de petite taille. L'OMS propose, sur avis d'expert, de retenir en général un seuil d'index de prolifération Ki-67 inférieur à 5 % dans les CT et inférieur à 30% dans les CA (1).

Histologiquement, il s'agit de tumeurs à architecture organoïde associant des aspects insulaires, trabéculaires ou des pseudo-rosettes. La taille des nucléoles et le pléiomorphisme sont plus marqués dans les CA, mais ceci ne représente pas un critère différentiel. Dans les deux types de tumeurs, le stroma est richement vascularisé et présente parfois des transformations hyalines et des dépôts amyloïdes. Les calcifications et ossifications sont rencontrées dans 10 à 25% des cas. Sur le plan ultra-structural, les deux types de carcinoïdes contiennent de nombreux granules neuro-sécrétoires à corps denses aisément identifiables en microscopie électronique, qui n'est toutefois pas un examen à réaliser en routine.

En **immunohistochimie**, les carcinoïdes expriment les cytokératines, comme les autres tumeurs épithéliales bronchiques. Les marqueurs neuroendocrines sont présents dans tous les carcinoïdes. Les plus utilisés pour le diagnostic sont la chromogranine A, la synaptophysine, ainsi que NCAM/CD 56, exprimé par tous les carcinoïdes, alors qu'il ne l'est pas dans les adénocarcinomes papillaires et les hémangiomes sclérosants qui peuvent présenter des difficultés de diagnostic différentiel. En revanche, le *Thyroid Transcription Factor 1* (TTF1) est nettement moins fréquemment exprimé par les tumeurs carcinoïdes (souvent positif en cas de tumeur périphérique, souvent négatif en cas de tumeur centrale), que par les CNEGC et les CPC (109). Il semble également que les tumeurs carcinoïdes bronchiques n'expriment pas (11) ou rarement (110) le PD-L1.

La présence d'une dissémination aérogène (ou STAS pour *Spread Through Air Spaces*) est corrélée à un haut grade, un Ki67 élevé, une angioinvasion et un statut N+ (ces critères histologiques devant figurer dans un compte rendu de résection) (111,112). La valeur pronostique de marqueurs comme le CD44, OTP (marquage nucléaire) (113) ou encore de Ki67 est à confirmer (114).

La recherche de MGMT (méthyl-guanine methyl transférase) en immunohistochimie sur la tumeur pourrait aider à la détermination de la stratégie thérapeutique dans l'avenir (la surexpression est un facteur de moindre réponse aux alkylants en cancérologie neurologique). L'analyse de la méthylation du gène semblerait plus pertinente dans les TNE digestives (la méthylation de MGMT pourrait être un facteur prédictif de réponse aux alkylants) (115). L'étude MGMT-NET réalisée dans le but de confirmer ou non l'intérêt de la méthylation de MGMT dans la prédiction à la réponse des alkylants, incluant les tumeurs carcinoïdes bronchiques, est maintenant close aux inclusions (NCT03217097). Ses résultats sont en attente.

L'analyse en **biologie moléculaire** des tumeurs carcinoïdes retrouve une charge mutationnelle bien plus faible (<1Mut/Mb) (116) que dans les CNEGC et les CPC. Sur le plan qualitatif, l'altération des gènes impliqués dans le remodelage de la chromatine et la méthylation des histones tels que *MEN1*, *PSIP1* ou *ARID1A* est un évènement fréquent dans les carcinoïdes (117), alors que les altérations intéressant *P53* ou *RB1* sont surtout retrouvées dans les CPC et celles de *STK11/KEAP1/KRAS* dans certains CNEGC (40,118). Il semble également que les CA constituent un groupe hybride, avec certains sous-groupes présentant des altérations similaires à celles observées dans les CNEGC (18). Enfin, pour ce qui concerne les cibles activables, à notre connaissance aucune mutation activatrice *d'EGFR* n'a été décrite dans les carcinoïdes métastatiques. En revanche, plusieurs cas de TNE métastatiques porteurs de réarrangements *ALK* et un cas porteur de fusion de *RET* sont décrit avec une efficacité des inhibiteurs

de tyrosine kinase(119–124). Il semble donc légitime de recommander une analyse de biologie moléculaire (ALK au minimum) devant des TNE métastatiques au-delà de la première ligne.

Enfin, plusieurs cas de tumeurs carcinoïdes pulmonaires ayant la morphologie de tumeurs carcinoïdes mais de plus mauvais pronostic ont été décrits. Bien qu'ayant un aspect morphologique de carcinoïdes, ces tumeurs partagent des anomalies moléculaires communes avec les CNEGC (125). Ce sous-groupe a été nommé "supra-carcinoïde" par certains auteurs et pourrait se rapprocher du groupe des TNE digestives de grade 3. Il n'est néanmoins pas reconnu dans la dernière classification OMS 2021 des NNE pulmonaires (126). Rubino *et al* (127) ont étudié l'évolution de patients porteurs de tumeurs avec une morphologie de carcinoïde mais avec un Ki67>20% et/ou un index mitotique >10/2mm^2. Ce groupe représente 6% des tumeurs carcinoïdes bronchiques dans leur série rétrospective française bi-centrique de 514 patients. Leur pronostic semble bien plus défavorable que les autres carcinoïdes, mais peut-être meilleurs que le CNEGC. Leur réponse aux traitements systémiques semblerait plus proche de celles des tumeurs carcinoïdes (meilleure réponse aux analogues de la somatostatine, à l'évérolimus et à la radiothérapie interne vectorisée) que celle des CNEGC, avec une inefficacité de l'association sels de platine-étoposide.

3. Présentation Radio-Clinique et Endoscopique

3.1 Clinique

3.1.1 Découverte

Le mode de présentation clinique dépend de la localisation de la tumeur dans l'arbre bronchique. Les carcinoïdes se développent préférentiellement au niveau des bronches souches et lobaires, plus rarement au niveau de la trachée, ce qui explique que les symptômes de découverte sont par ordre de fréquence décroissante : l'hémoptysie (18%), la pneumopathie obstructive (17%), la douleur thoracique et la dyspnée. Plus fréquemment (dans 30 à 50% des cas selon les séries), les carcinoïdes sont découverts de manière fortuite en raison de leur développement périphérique. Enfin, les carcinoïdes bronchiques peuvent survenir dans un contexte de syndrome DIPNECH.

3.1.2 Syndrome sécrétoire : le syndrome carcinoïde

Le syndrome carcinoïde correspond à l'excès de production de sérotonine dans la circulation systémique (mais aussi d'amines vasoactives et prostaglandines). Il se rencontre en cas de métastases hépatiques ou lors de volumineuse tumeur bronchique primitive directement branchée sur la circulation systémique, c'est-à-dire dans toute situation où l'excès de production de sérotonine plasmatique ne peut pas être dégradé par le foie (effet de premier passage hépatique). Ses manifestations comportent l'association d'un flush localisé au visage et au cou et de diarrhées motrices, parfois associés à un bronchospasme (15%). Des douleurs abdominales, des palpitations, une tachycardie voire une chute tensionnelle peuvent être observées. Les syndromes carcinoïdes d'origine bronchique s'accompagnent plus fréquemment de larmoiement et d'hyper sialorrhée que dans les TNE iléales. Ces manifestations sont soit spontanées soit le plus souvent provoquées (stress, absorption d'alcool, de certains aliments riches en tryptophane ou une anesthésie générale) et se compliquent une fois sur deux au fil du temps d'une atteinte cardiaque. Cette cardiopathie carcinoïde, le plus souvent droite, se manifeste sous la forme d'une insuffisance cardiaque droite à débit conservé par fibrose de la valve tricuspide associée ou non à une atteinte de la valve pulmonaire. Les seuls facteurs prédictifs connus de survenue de cœur carcinoïde sont l'existence d'un syndrome carcinoïde clinique ou d'un taux de 5HIAA >2N chez les patients asymptomatiques (128). Dans ces cas-là, le dépistage doit être réalisé de manière systématique à la prise en charge initiale puis annuellement par un échographiste expert.

Le contrôle du syndrome carcinoïde par l'utilisation d'analogues de somatostatine doit toujours précéder une anesthésie générale.

L'association avec un syndrome carcinoïde est rare en cas de tumeur localisée (moins de 10% des cas), mais plus fréquente au stade métastatique puisqu'il concerne 38 % des patients dans la série française de 162 patients

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 preneoplasic 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, Jukna 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, Albini 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 Velthuysen 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, Jirström 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, Longchampt 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 preneoplasic 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):3S3-39.
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, Ćwikła 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 Berrìos 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):2S55-59.
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. MINI01.09: 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, Guerrera 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, Broeckaert 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. Alcala 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, Mohmaduvesh 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. Kneuertz 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, Lonardoni 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, Sutedja 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, Iravani 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 1990. 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, Ruszniewski P, et al. Spartalizumab 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, Breittmayer 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.