



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 curateur 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, 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 carcinoïdes typiques. En cas d'argument pré-opératoire pour un carcinoïde atypique, le traitement devra être une lobectomie avec curage ganglionnaire médiastinal.

-Il n'existe actuellement aucun argument pour recommander un traitement complémentaire post-opératoire en cas de résection complète, quel que soit le statut ganglionnaire.

-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 CTN0 n'est pas démontré et reste discuté. L'intérêt d'une surveillance par imagerie des récepteurs à la somatostatine systématique de lésions opérées à visée curative n'est pas validé.

-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 surveillance systématique. Si celle-ci est néanmoins décidée, privilégier les examens non irradiants (échographie abdominale) 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 récidive.
- Durée de surveillance CT et CA : plus de 10 ans

4.3. Maladies métastatiques

-Généralités

Les sites métastatiques les plus fréquents sont ganglionnaires, hépatiques et osseux. La fréquence réelle des métastases pulmonaires et cérébrales est discutée. La diversité des sites métastatiques doit être connue : peau, ovaire, thyroïde, péritoine, surrénale. 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 tumeurs carcinoïdes métastatiques d'origine digestive avec pour certains un faible pourcentage de tumeur d'origine bronchique primitive. Néanmoins, une recherche clinique dédiée spécifiquement aux tumeurs carcinoïdes bronchiques commence à se développer. 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 tumeurs carcinoïdes digestives. Ces réserves faites, le traitement des tumeurs carcinoïdes métastatiques d'origine bronchique devra faire appel d'une part au contrôle du syndrome sécrétoire et d'autre part au contrôle de la maladie métastatique (91).

-Le contrôle du syndrome sécrétoire

Le syndrome carcinoïde doit être traité par les analogues de la somatostatine (SMS). **Son contrôle doit être un préalable à tout geste diagnostique invasif ou toute thérapeutique spécifique (chirurgie, chimiothérapie ou chimio-embolisation) 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 analogues de la SMS sont actuellement considérés comme le traitement de référence des troubles liés à l'hypersécrétion hormonale. 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 LP à 10, 20 ou 30 mg LP en une injection intramusculaire mensuelle.**
- **Lanréotide LP à 60, 90, ou 120 mg LP en une injection sous-cutanée profonde mensuelle.**

Le syndrome sécrétoire finit toutefois par échapper aux analogues de la SMS, la durée de médiane de réponse étant environ de 9 mois. Ce phénomène de tachyphylaxie répond mal aux augmentations des doses et pourrait correspondre soit à une down régulation des récepteurs à la SMS ou à la sélection de clones récepteurs négatifs ou résistants. L'étude de phase III randomisée contre placebo Telearstar présentée à l'ESMO 2015, montre l'efficacité du telotristat etiprate (qui bloque le métabolisme du tryptophane) en cas d'échappement du syndrome sécrétoire aux analogues de la SMS(101), proposant donc une piste thérapeutique en cas d'échappement du syndrome sécrétoire. Le Xermelo® (Telotristat ethyl) a obtenu son AMM européenne en 2017. A l'heure actuelle le produit n'est pas disponible sur le marché français.

Les autres options thérapeutiques envisageables en cas de syndrome carcinoïde réfractaire sont l'utilisation des traitements locaux-régionaux notamment les (chimio)-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 vectorisée interne (cf infra) représente également une option mais elle n'est actuellement pas disponible en France pour le traitement des carcinoïdes bronchiques.

-Le traitement de la maladie métastatique

Le traitement des carcinoïdes bronchiques métastatiques fait appel à plusieurs armes thérapeutiques : les analogues de la SMS, la chimiothérapie, les thérapeutiques ciblées, la chirurgie des métastases et en particulier des métastases hépatiques, l'embolisation ou la chimio-embolisation des métastases hépatiques, la radiothérapie vectorisée interne et l'immunothérapie par interféron. Ces armes thérapeutiques pourront s'associer ou se succéder dans le temps en tenant compte du profil évolutif de chaque patient.

-Les analogues de la SMS :

Les analogues retard de la SMS ont un effet antiprolifératif essentiellement tumorostatique (40% de stabilisation tumorale chez des patients documentés progressifs lors de l'introduction des analogues),



Tumeurs neuroendocrines

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) (102).

Leur impact sur la survie globale des patients n'est pas actuellement formellement démontré (103) mais probable puisque il y avait possibilité de « cross over » dans les deux études randomisées contre placebo publiées. Le gain en survie sans progression (SSP) est par contre certain puisque dans les études PROMID (104) utilisant l'octréotide publiée en 2009, et CLARINET utilisant le lanréotide (105) publiée en 2014, la probabilité de progression sous analogue de la SMS par rapport au placebo est réduite de manière hautement significative 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 tumeurs digestives incluant le pancréas. Les analogues retard de la SMS 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 tumeur fonctionnelle ou de croissance tumorale lente (106).

Au total, le profil de tolérance favorable des analogues de la SMS ainsi que leur efficacité démontrée sur la SSP dans les TNE digestives fait proposer leur utilisation en première intention par les experts de l'European Neuroendocrine Tumor Society (ENETS) (77) chez des patients présentant un carcinoïde bronchique métastatique lentement progressif avec un faible index de prolifération et fixant à la scintigraphie au ASM.

-La chimiothérapie

Plusieurs études de phase II anciennes ont démontré une certaine efficacité des monothérapies dans les TNE métastatiques d'origine digestive. Les produits qui montraient un indice d'efficacité en monothérapie étaient l'adriamycine (ADR), le 5fluorouracile (5FU), le déticène (DTIC), la mitomycine (MMC), la streptozotocine (STZ) avec des taux de réponse objective se situant autour de 20% en phase II (107).

Parmi les bithérapies, l'association STZ/5FU a démontré sa supériorité par rapport au STZ seul dans les tumeurs neuroendocrines bien différenciées du pancréas (108), et est par ailleurs celle qui a été le plus largement étudiée en phase II dans les TNE métastatiques quelle que soit l'origine du primitif. Une grande étude de phase II/III a comparé l'association STZ/5FU à l'association 5FU/ADR dans une série prospective de 245 patients présentant une TNE métastatique quelle que soit l'origine du primitif (109). Dans les deux bras, le taux de réponse objective était de 15%, et la médiane de survie significativement augmentée dans le bras 5FU/STZ (24 mois vs 15 mois, $p=0,02$), et ce malgré une survie sans progression identique de 4,5 mois.

Compte tenu de ces résultats décevants, la chimiothérapie n'est donc pas considérée comme un standard thérapeutique et son utilisation ne doit être discutée que chez des patients clairement évolutifs. Compte tenu de la toxicité de l'association STZ-FU (toxicité rénale tardive du STZ), celle-ci est actuellement peu utilisée avec les schémas antérieurement prescrits. Par ailleurs, du fait de son



inefficacité et de sa toxicité, l'association cisplatine-etoposide ne doit pas être utilisée dans les carcinoïdes bronchiques métastatiques.

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)(110) 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 (111).

Le temozolomide a également montré des signes d'activité dans les carcinoïdes bronchiques et son efficacité serait corrélée à l'activité de l'enzyme méthylguanine ortho methyltransferase (*MGMT*) (8,112). A ce titre, l'étude de phase II randomisée *MGMT-NET* (NCT03217097) viens d'être ouverte aux inclusions en France pour les TNE avancées (incluant les carcinoïdes bronchiques métastatiques). Cette étude, dont l'objectif principal est le taux de réponse à trois mois randomise soit une chimiothérapie par alkylants (temozolomide) soit une chimiothérapie à base d'oxaliplatine en fonction de la méthylation de *MGMT*.

-Les thérapeutiques ciblées

L'évérolimus (inhibiteur de mtor) a initialement démontré une activité anti-tumorale dans les tumeurs neuroendocrines différenciées du pancréas. Dans l'étude de phase III *RADIANT-3* comparant évérolimus contre placebo chez des patients présentant une tumeur neuroendocrine pancréatique différenciée progressive (113) l'évérolimus apporte un gain significatif de SSP par rapport au groupe placebo (11,4 vs 5,4 mois, HR=0,35 p<0,001).

Une deuxième phase III (*RADIANT-2*) testant l'évérolimus a été consacrée aux tumeurs neuroendocrines différenciées 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, a montré sa supériorité avec un gain de survie sans progression 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 (114). 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 (115).

Plus récemment, l'étude prospective de phase III *RADIANT-4* qui randomisait évérolimus *versus* placebo dans des carcinoïdes avancés non fonctionnels d'origine bronchique (30% des patients, n=90) et gastro-intestinal 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)(116). 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 au cours de l'été 2016. L'évérolimus est donc actuellement la seule thérapeutique qui dispose d'une AMM dans les carcinoïdes bronchiques métastatiques.

Les résultats de l'étude *LUNA*, première étude prospective s'intéressant exclusivement aux carcinoïdes intra-thoraciques (bronches + thymus, 124 patients inclus) et comportant trois bras (évérolimus/pasiréotide/évérolimus+pasiréotide) ont été présentés à l'ESMO 2016 (117).



Tumeurs neuroendocrines

L'objectif principal de cette phase II randomisée non comparative, qui a inclus 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.

Pour finir, le sunitinib a démontré son activité anti-tumorale dans les tumeurs neuroendocrines bien différenciées progressives pancréatiques en doublant la survie sans progression (11 vs 5,5 mois, HR 0,41, $p=0,0001$) par rapport au groupe placebo (118). Le sunitinib a obtenu une AMM dans cette indication et est une alternative de prescription dès la première ligne métastatique. Nous ne disposons actuellement pas de données sur l'activité anti-tumorale du sunitinib dans les tumeurs endocrines intestinales ni dans les carcinoïdes bronchiques et son utilisation n'est donc pas recommandée dans ces deux dernières indications.

-La radiothérapie vectorisée interne

L'association d'octréotide marqué à l'Yttrium 90[90 Y-DOTA]-TOC a démontré son intérêt dans des tumeurs carcinoïdes de toutes origines avec obtention de réponse morphologique dans environ 30% des cas, au prix de toxicité hématologique et rénale (119,120).

Dans une étude de phase III randomisée récemment publiée(121), 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 avancée de l'intestin moyen bien différenciée progressive (Ki 67 $\leq 20\%$) (8,3 mois vs SSP non atteinte, HR=0,209, $p<0,0001$) par comparaison à l'Octréotide 60 mg mensuel seul. Des résultats prometteurs du Lutathera ont également été récemment observés dans une population de 30 patients porteurs de carcinoïdes bronchiques métastatiques lourdement prétraités, avec une SSP médiane de 20 mois pour l'ensemble de la population (15 mois pour les CA), sans toxicités hématologiques ou rénales significatives (122). 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 (123). A l'heure actuelle, et dans la mesure où le Lutathera viens d'obtenir une AMM dans les tumeurs neuroendocrines gastropancréatiques, l'instauration d'une prescription de Lutathera chez des patients souffrant de carcinoïdes bronchiques avancés n'est pas possible en France.

-L'immunothérapie

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. Des études d'association Interféron Alpha-chimiothérapie ont été réalisées dans le passé mais manquent trop de puissance statistique pour que l'on puisse en tirer de conclusion. Les résultats d'une étude de phase III de la Fédération Française de Cancérologie Digestive qui randomisait IFN versus 5FU/STZ ont été présentés à l'ASCO 2006 : 62 patients ont été inclus sur les 120 attendus. La survie sans progression (14,5 mois vs 5,5 mois) et la survie médiane (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 (124).

L'association interféron-analogues de la somatostatine 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 analogues de la somatostatine permettait un contrôle des symptômes chez la majorité des patients sans toutefois démontrer d'activité anti-tumorale (125,126).

Enfin, plus récemment l'intérêt de l'Interféron Gamma a également été étudié dans cette indication, sans démonstration d'une efficacité anti-tumorale (127).

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

On dispose actuellement de peu de données concernant l'efficacité des inhibiteurs des points de contrôle (AntiPD1/antiPD-L1) sur les carcinoïdes bronchiques métastatiques. L'étude KEYNOTE-028 présentée à l'ESMO 2017² montre que le pembrolizumab donne des taux de réponse objective de 12% chez des patients présentant des TNE avancées de toutes origines (9 tumeurs carcinoïdes bronchiques) lourdement prétraitées et exprimant PD-L1 en IHC. Plus récemment, des résultats préliminaires mais prometteurs 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 20% et un contrôle de la maladie de 70%³.

-Le traitement locorégional des métastases

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 IRS (préférentiellement TEP aux ASM) et la mise sous analogue de la SMS 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 effectuée 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 (128–131) 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 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. De façon exceptionnelle,

² Mehnert *et al.* Pembrolizumab for patient with PD-L1-positive advanced carcinoid or pancreatic neuroendocrine tumors, ESMO 2017, #4270

³ Yao *et al.* ESMO 2018, #13080



des transplantations hépatiques ont également pu être réalisées chez des patients très sélectionnés (jeune âge, tumeur primitive éradiquée, absence de métastases extra-hépatiques, long passé évolutif). Enfin, la radiofréquence est fréquemment combinée avec la chirurgie dans un objectif d'épargne parenchymateuse hépatique.

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 : catherine.lombard@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) Ces décisions thérapeutiques seront prises après la réalisation systématique préalable d'une imagerie aux récepteurs de la SMS (TEP ou à défaut scintigraphie).
- 3) La possibilité de l'inclusion du patient dans un essai thérapeutique devra être systématiquement évoquée.
- 4) Le syndrome sécrétoire de type 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.
- 2) En cas de maladie clairement progressive et/ou très largement disséminée seront discutés en première intention : une thérapeutique ciblée par éverolimus ou une chimiothérapie en cas de pente évolutive rapide à base d'oxaliplatine (Gemox, Folfox) ou de temozolomide. La radiothérapie vectorisée interne qui est une option de ligne ultérieure est actuellement non disponible en France. L'interféron pourra être proposé en cas d'échec des autres alternatives thérapeutiques et notamment en cas de syndrome carcinoïde réfractaire. Enfin, des techniques de (chimio)-embolisation ou des indications chirurgicales de réduction tumorale si syndrome sécrétoire non contrôlé ou masse hépatique symptomatique prédominante seront également discutées.
- 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 : 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, et de lésions secondaires hépatiques évolutives, il faudra discuter une ou plusieurs embolisations, (chimio)-embolisations ou radiofréquences.



REFERENCES

1. 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.* sept 2015;10(9):1243-60.
2. Travis W, Brambilla E, Müller-Hemerlinck H. Pathology and genetics of Tumours of the Lung, pleura, thymus and Heart. Lyon: IARC Press. 2004;344.
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. Advances in neuroendocrine lung tumors. *Ann Oncol.* oct 2010;21 Suppl 7:vii65-71.
6. 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.
7. Fabbri A, Cossa M, Sonzogni A, Papotti M, Righi L, Gatti G, et al. Ki-67 labeling index of neuroendocrine tumors of the lung has a high level of correspondence between biopsy samples and surgical specimens when strict counting guidelines are applied. *Virchows Arch.* févr 2017;470(2):153-64.
8. Walter T, van Brakel B, Vercherat C, Hervieu V, Forestier J, Chayvialle J-A, 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.
9. 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.* 1 févr 2017;23(3):757-65.
10. 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.
11. 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.* juin 2017;108:115-20.
12. 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.
13. Korse CM, Taal BG, van Velthuysen M-LF, 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.* mai 2013;49(8):1975-83.
14. 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.
15. 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.
16. Brambilla E. [Classification of broncho-pulmonary cancers (WHO 1999)]. *Rev Mal Respir.* sept 2002;19(4):455-66.
17. 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.
18. Zaffaroni N, De Polo D, Villa R, Della Porta C, Collini P, Fabbri A, et al. Differential expression of telomerase activity in neuroendocrine lung tumours: correlation with gene product immunophenotyping. *J Pathol.* sept 2003;201(1):127-33.
19. Peng W-X, Shibata T, Katoh H, Kokubu A, Matsuno Y, Asamura H, et al. Array-based comparative genomic hybridization analysis of high-grade neuroendocrine tumors of the lung. *Cancer Sci.* oct 2005;96(10):661-7.
20. Hiroshima K, Iyoda A, Shibuya K, Haga Y, Toyozaki T, Iizasa T, et al. Genetic alterations in early-stage pulmonary large cell neuroendocrine carcinoma. *Cancer.* 15 mars 2004;100(6):1190-8.
21. 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.
22. 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.* juin 2013;24(6):1548-52.
23. Carvalho L. Reclassifying bronchial-pulmonary carcinoma: differentiating histological type in biopsies by immunohistochemistry. *Rev Port Pneumol.* déc 2009;15(6):1101-19.
24. Iyoda A, Travis WD, Sarkaria IS, Jiang S-X, 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.
25. 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.
26. 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.
27. 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.



Tumeurs neuroendocrines

28. 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.* 15 juill 2016;22(14):3618-29.
29. 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.
30. 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.* 1 janv 2018;24(1):33-42.
31. Rouquette Lassalle I. [Pulmonary neuroendocrine tumors and preneoplastic lesions]. *Ann Pathol.* janv 2016;36(1):34-43.
32. Derks JL, Hendriks LE, Buikhuisen WA, Groen HJM, Thunnissen E, van Suylen R-J, et al. Clinical features of large cell neuroendocrine carcinoma: a population-based overview. *Eur Respir J.* févr 2016;47(2):615-24.
33. 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.
34. 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.
35. 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.
36. 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.
37. 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.
38. 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.
39. Varlotto JM, Recht A, Flickinger JC, Medford-Davis LN, Dyer A-M, DeCamp MM. Lobectomy leads to optimal survival in early-stage small cell lung cancer: A retrospective analysis. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery.* sept 2011;142(3):538-46.
40. 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.
41. 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.
42. 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.
43. 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.
44. 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.* sept 2002;37(3):287-92.
45. 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.
46. 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.* oct 2016;103(10):880-95.
47. 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).
48. Bréchet JM, Postel-Vinay N. [Thoracic oncology]. *Rev Mal Respir.* févr 2006;23(1 Pt 2):2555-59.
49. Graziano SL, Tatum AH, Newman NB, Oler A, Kohman LJ, Veit LJ, et al. The prognostic significance of neuroendocrine markers and carcinoembryonic antigen in patients with resected stage I and II non-small cell lung cancer. *Cancer Res.* 1 juin 1994;54(11):2908-13.
50. Skov BG, Sørensen JB, Hirsch FR, Larsson LI, Hansen HH. Prognostic impact of histologic demonstration of chromogranin A and neuron specific enolase in pulmonary adenocarcinoma. *Ann Oncol.* mai 1991;2(5):355-60.
51. 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.* juill 2006;53(1):111-5.
52. 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.* 1 déc 2005;23(34):8774-85.
53. 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.
54. Sun J-M, Ahn M-J, Ahn JS, Um S-W, 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.* août 2012;77(2):365-70.
55. 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.
56. 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.* 15 déc 2009;15(24):7547-52.
57. 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.* janv 2009;4(1):93-6.



Tumeurs neuroendocrines

58. 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).
59. 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.* 1 mai 2004;22(9):1589-97.
60. 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.* juill 2013;8(7):980-4.
61. 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.
62. 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.
63. Fournel L, Falcoz PE, Alifano M, Charpentier M-C, Boudaya M-S, Magdeleinat P, et al. Surgical management of pulmonary large cell neuroendocrine carcinomas: a 10-year experience. *Eur J Cardiothorac Surg.* janv 2013;43(1):111-4.
64. 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.* juin 2014;84(3):254-8.
65. 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. *Journal of Thoracic Oncology.* 1 nov 2016;11(11):S261-2.
66. Kim KW, Kim HK, Kim J, Shim YM, Ahn M-J, Choi Y-L. Outcomes of Curative-Intent Surgery and Adjuvant Treatment for Pulmonary Large Cell Neuroendocrine Carcinoma. *World J Surg.* juill 2017;41(7):1820-7.
67. Filosso PL, Guerreria 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 Cardiothorac Surg.* 28 avr 2017;
68. 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.* mai 2018;13(5):707-14.
69. Fasano M, Della Corte CM, Papaccio F, Ciardiello F, Morgillo F. Pulmonary Large-Cell Neuroendocrine Carcinoma: From Epidemiology to Therapy. *J Thorac Oncol.* août 2015;10(8):1133-41.
70. 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.* 23 mai 2017;
71. 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.* oct 2016;103(10):880-95.
72. Yoshida H, Sekine I, Tsuta K, Horinouchi H, Nokihara H, Yamamoto N, et al. Amrubicin monotherapy for patients with previously treated advanced large-cell neuroendocrine carcinoma of the lung. *Jpn J Clin Oncol.* juill 2011;41(7):897-901.
73. Kasahara N, Wakuda K, Omori S, Nakashima K, Ono A, Taira T, et al. Amrubicin monotherapy may be an effective second-line treatment for patients with large-cell neuroendocrine carcinoma or high-grade non-small-cell neuroendocrine carcinoma. *Mol Clin Oncol.* mai 2017;6(5):718-22.
74. 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.
75. Travis WD, Rush W, Flieder DB, Falk R, Fleming MV, Gal AA, et al. Survival analysis of 200 pulmonary neuroendocrine tumors with clarification of criteria for atypical carcinoid and its separation from typical carcinoid. *Am J Surg Pathol.* août 1998;22(8):934-44.
76. 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.* sept 2015;10(9):1240-2.
77. Caplin ME, Baudin E, Ferolla P, Filosso P, Garcia-Yuste M, Lim E, et al. Pulmonary neuroendocrine (carcinoid) tumors: European Neuroendocrine Tumor Society expert consensus and recommendations for best practice for typical and atypical pulmonary carcinoids. *Ann Oncol.* août 2015;26(8):1604-20.
78. 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.
79. Rossi G, Cavazza A, Spagnolo P, Sverzellati N, Longo L, Jukna A, et al. Diffuse idiopathic pulmonary neuroendocrine cell hyperplasia syndrome. *Eur Respir J.* 2016;47(6):1829-41.
80. 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.
81. Lombard-Bohas C, François L, Forestier J, Olesinski J, Walter T. Carcinoid heart disease: pathophysiology, clinical features, biology, screening, prognosis and treatment. *Hépatogastro.* oct 2016;23(S2):17-27.
82. Sachithanandan N, Harle RA, Burgess JR. Bronchopulmonary carcinoid in multiple endocrine neoplasia type 1. *Cancer.* 1 févr 2005;103(3):509-15.
83. 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.
84. Spaggiari L, Veronesi G, Gasparri R, Pelosi G. Synchronous bilateral lung carcinoid tumors: a rare entity? *Eur J Cardiothorac Surg.* août 2003;24(2):334; author reply 335.



Tumeurs neuroendocrines

85. Musi M, Carbone RG, Bertocchi C, Cantalupi DP, Michetti G, Pugliese C, et al. Bronchial carcinoid tumours: a study on clinicopathological features and role of octreotide scintigraphy. *Lung Cancer*. nov 1998;22(2):97-102.
86. 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*. janv 2016;57(1):34-40.
87. 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*. mai 2016;57(5):708-14.
88. 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*. déc 2015;59(4):446-54.
89. Garin E, Le Jeune F, Devillers A, Cuggia M, de Lajarte-Thirouard A-S, Bouriel C, et al. Predictive value of 18F-FDG PET and somatostatin receptor scintigraphy in patients with metastatic endocrine tumors. *J Nucl Med*. juin 2009;50(6):858-64.
90. 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.
91. Bouledrak K, Walter T, Souquet PJ, Lombard-Bohas C. [Metastatic bronchial carcinoid tumors]. *Rev Pneumol Clin*. févr 2016;72(1):41-8.
92. Dusmet ME, McKneally MF. Pulmonary and thymic carcinoid tumors. *World J Surg*. févr 1996;20(2):189-95.
93. 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.
94. Neuberger M, Hafelmeier 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.
95. 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 Cardiothorac Surg*. mai 2002;21(5):888-93.
96. 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.
97. 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.
98. 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.
99. Filosso PL, Ferolla P, Guerrero 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.
100. 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.
101. Kulke MH, Hörsch D, Caplin ME, Anthony LB, Bergsland E, Öberg K, et al. Telotristat Ethyl, a Tryptophan Hydroxylase Inhibitor for the Treatment of Carcinoid Syndrome. *J Clin Oncol*. janv 2017;35(1):14-23.
102. 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*. mars 2006;17(3):461-6.
103. Quaedvlieg PF, Visser O, Lamers CB, Janssen-Heijen ML, Taal BG. Epidemiology and survival in patients with carcinoid disease in The Netherlands. An epidemiological study with 2391 patients. *Ann Oncol*. sept 2001;12(9):1295-300.
104. Rinke A, Müller H-H, Schade-Brittinger C, Klose K-J, 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*. 1 oct 2009;27(28):4656-63.
105. 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.
106. 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*. 2017;75:259-67.
107. Moertel CG. Karnofsky memorial lecture. An odyssey in the land of small tumors. *J Clin Oncol*. oct 1987;5(10):1502-22.
108. Moertel CG, Hanley JA, Johnson LA. Streptozocin alone compared with streptozocin plus fluorouracil in the treatment of advanced islet-cell carcinoma. *N Engl J Med*. 20 nov 1980;303(21):1189-94.
109. 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*. 1 août 2005;23(22):4897-904.
110. Dussol A-S, Joly M-O, Vercherat C, Forestier J, Hervieu V, Scoazec J-Y, 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.
111. 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*. juin 2016;96:68-73.
112. 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.



Tumeurs neuroendocrines

113. Yao JC, Shah MH, Ito T, Bohas CL, Wolin EM, Van Cutsem E, et al. Everolimus for advanced pancreatic neuroendocrine tumors. *N Engl J Med.* 10 févr 2011;364(6):514-23.
114. 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.* 10 déc 2011;378(9808):2005-12.
115. 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.
116. 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.* 5 mars 2016;387(10022):968-77.
117. 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;
118. Raymond E, Dahan L, Raoul J-L, Bang Y-J, 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.
119. 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.
120. Imhof A, Brunner P, Marinček 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.* 10 juin 2011;29(17):2416-23.
121. 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.
122. 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.
123. 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.* 15 août 2017;23(16):4617-24.
124. Dahan L, Bonnetain F, Rougier P, Raoul J-L, Gamelin E, Etienne P-L, 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.
125. 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.* 1992;28A(10):1647-50.
126. 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.
127. Stuart K, Levy DE, Anderson T, Axiotis CA, Dutcher JP, Eisenberg A, et al. Phase II study of interferon gamma in malignant carcinoid tumors (E9292): a trial of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Invest New Drugs.* janv 2004;22(1):75-81.
128. 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.
129. 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.* août 2003;9(4):261-7.
130. 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.
131. 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.
132. 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.* janv 2016;11(1):39-51.



DECLARATION DES LIENS D'INTERETS

Les personnes ci-dessous ont déclaré des liens d'intérêt en oncologie thoracique pour des participations à des congrès, séminaires ou formations ; des bourses ou autre financement ; des rémunérations personnelles ; des intéressements ; ou tout autre lien pertinent dans les 3 dernières années :

ARPIN D : Takeda, Roche
 AUDIGIER-VALETTE C : Roche, Abbvie, BMS, MSD, Takeda, Boehringer, AstraZeneca, Pfizer, Novartis, Fabre, Amgen, Lilly
 AVRILLON V : BMS, Abbvie.
 BARANZELLI A. : Roche, Takeda, BMS, MSD
 BAUD M. : Boehringer
 BAYCE BLEUEZ S. : Roche, BMS, AMGEN
 BERARD H : Roche, Pfizer, Boehringer
 BERNARDI M. : BMS, Sandoz, Roche
 BOMBARON P : Roche, AstraZeneca, BMS, Boehringer.
 COURAUD S. : AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Lilly, Merck, MSD, Novartis, Pfizer, Roche, Sysmex Innostics, Chugai, Laidet.
 DELCLAUX B : BMS, Boehringer, AstraZeneca, Novartis, Roche.
 DEMIR S : Pfizer, BMS
 FALCHERO L. : Roche, Boehringer, AstraZeneca, BMS, Pfizer, Amgen.
 FOUCHER P : AstraZeneca, Roche, BMS, MSD, Chugai, Vifor, IFCT, PFIZER
 FOURNEL P. : Lilly, Amgen, BMS, MSD, Roche, Pfizer, Astellas, Boehringer, AstraZeneca, Takeda, Novartis, PFO
 GERINIERE L : Lilly
 GIAJ LEVRA M. : MSD, BMS, Roche, AstraZeneca, Novartis, Pfizer, Boehringer
 GONZALEZ G. : Roche, Novartis, Pharmadom
 GOUNANT V : Takeda, Lilly, Roche, AstraZeneca, BMS, Boehringer, Pfizer, Novartis.
 GROUET A. : Boehringer, Novartis
 HAMMOU Y : Chiesi, ISIS, Elia
 JACOULET P : Boehringer
 JANICOT H. Boehringer
 LARIVE S. : TEVA Santé, Pfizer, Boehringer, BMS, MSD, AstraZeneca.
 LE TREUT J. : AstraZeneca, Boehringer, Roche, BMS, MSD
 LOCATELLI SANCHEZ M. : Boehringer, BMS, AstraZeneca, LFB
 LUCIANI S : Pfizer
 MARTIN E. : Astra Zeneca
 MASTROIANNI B : Amgen
 MERLE P : MSD, AstraZeneca, BMS, Pfizer
 MORO-SIBILOT D : Roche, Pfizer, Lilly, Boehringer, MSD, BMS, Takeda, AstraZeneca, Novartis, Amgen, Abbvie
 NAKAD A : BMS
 ODIER L. : Lilly, Amgen, Pfizer
 PAULUS V : MSD, Roche
 PEROL M. : Roche, AstraZeneca, Boehringer, Lilly, Takeda, BMS, MSD, Pfizer, Novartis, Chugai
 PERROT E. : AstraZeneca
 PINSOLLE J. : Takeda, MSD, Roche, Pfizer, Agiradom.
 RANCHON F : CELGENE, JAZZPHORNA
 SAKHRI L : Pfizer, BMS.
 SOUQUET P.-J. : Amgen, AstraZeneca, BI, CHUGAI, P FABRE, LILLY, MSD, BMS, Pfizer, Novartis, Sandoz, Roche, Takeda, Bayer, Merrimack, Merck, Astellas,
 TAVIOT B : Chiesi
 TISSOT C : Amgen, Sandoz, BMS
 WATKIN E. : MSD, AstraZeneca, Boehringer, Pfizer, Roche, BMS
 ZALCMAN G. : Roche, AstraZeneca, BMS, Pfizer, Novartis, Abbvie, MSD, Boehringer, GSK, Inventiva

Les autres participants et membres des groupes de travail n'ont déclaré aucun lien d'intérêt en oncologie thoracique. Aucun participant ou membre d'un groupe de travail n'a rapporté de lien d'intérêt avec l'industrie du tabac.



Tumeurs neuroendocrines

MENTIONS LEGALES

La réunion de mise à jour des référentiels (édition 2019) a été organisée par l'Association de Recherche d'Information Scientifique et Thérapeutique en Oncologie Thoracique (ARISTOT).

Les partenaires institutionnels 2019 d'ARISTOT sont : Amgen, Astra Zeneca, Boehringer Ingelheim, Chugai, Pfizer, Roche.

Les référentiels en oncologie thoracique Auvergne-Rhône-Alpes® 2019 sont coordonnés et mis en forme par Sébastien Couraud (Hospices Civils de Lyon), assisté de Mme Christelle Chastand (Hospices Civils de Lyon). Ils sont édités par ARISTOT qui en est le propriétaire exclusif (y compris des versions antérieures). Ils sont diffusés à titre gratuit par le(s) partenaire(s) dûment autorisé(s) et mandaté(s) par ARISTOT. Les référentiels AURA en oncologie thoracique® est une marque déposée à l'INPI sous la référence 18 4 478 084 dont le propriétaire est l'association ARISTOT.

Pour citer le référentiel :

Arpin D, Gérinière L, Lombard-Bohas C et le comité de rédaction des référentiels Auvergne Rhône-Alpes en oncologie thoracique. Référentiel sur les Tumeurs Neuro-endocrines Thoraciques : actualisation 2019. ARISTOT ; 2019. ISBN 978-2-490858-09-5. Téléchargeable sur <http://espacecancer.sante-ra.fr/Pages/referentiels.aspx> et sur www.lecancer.fr

Arpin D, Gérinière L, Lombard-Bohas C on behalf of the editing committee of Auvergne Rhône-Alpes Guidelines in Thoracic Oncology. [Guidelines on Chest Neuroendocrine Tumors: 2019 Update]. ARISTOT; 2019 [French]. ISBN 978-2-490858-09-5. Available from <http://espacecancer.sante-ra.fr/Pages/referentiels.aspx> and from www.lecancer.fr

L'édition 2019 du référentiel AURA en oncologie thoracique® est labellisée par:



L'édition 2019 du référentiel AURA en oncologie thoracique® est édité par:

