

LES TUMEURS CARCINOÏDES

1. Introduction

Les carcinoïdes typiques (CT) et atypiques (CA) sont des tumeurs rares qui représentent 1 à 2% de toutes les tumeurs bronchiques primitives. Les carcinoïdes sont des tumeurs neuroendocrines bien différenciées de bas grade (CT) ou de grade intermédiaire (CA) situées à l'une des extrémités du spectre d'agressivité des tumeurs neuroendocrines bronchiques, l'autre extrémité étant représentée par le carcinome bronchique à petites ou grandes cellules. 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 (79).

On distingue les CT des CA sur des critères histologiques qui permettent de définir deux classes de tumeurs ayant une survie statistiquement différente. Cette distinction initialement décrite par Travis (80), validée par la classification OMS de 1999, ainsi que dans sa forme révisée en 2004 et en 2015 (1) est la suivante :

1. Carcinoïdes typiques : tumeurs de plus de 0,5 cm (ce qui les distingue des tumorlets) de bas grade de malignité avec un index mitotique inférieur à 2 mitoses pour 2 mm² et sans nécrose tumorale.
2. Carcinoïdes atypiques : tumeurs de grade intermédiaire avec un index mitotique de 2 à 10 mitoses pour 2 mm² et/ou une nécrose focale.

Les autres caractéristiques cytologiques et histologiques (taille du nucléole et pléiomorphisme cellulaire plus marqué dans les CA) ne sont pas considérées comme des éléments différentiels, dans la mesure où elles n'ont pas de signification pronostique démontrée (1).

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.

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 (entre 0 et 30 % des cas), que par les CNEGC et les CBPC (81). Il semble également que les tumeurs carcinoïdes bronchiques n'expriment pas (11) ou rarement (82) le PD-L1. Enfin, le marqueur de prolifération Ki-67 est en général inférieur à 20% dans les CA, et à 5 % dans les CT.

L'analyse en biologie moléculaire des tumeurs carcinoïdes retrouve une charge mutationnelle bien plus faible (<1Mut/Mb) (83) que dans les CNEGC et les CBPC. 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 événement fréquent dans les carcinoïdes (84), alors que les altérations intéressant *P53* ou *RB1* sont surtout retrouvées dans les CBPC et celles de *STK11/KEAP1/KRAS* dans certains CNEGC (30,85). Il semble également que les CA constituent un groupe hybride, avec certains sous-groupes présentant des altérations similaires à celles observées dans les CNEGC (11). Enfin, pour ce qui concerne les cibles activables, à notre connaissance aucune mutation activatrice d'EGFR n'a été décrites dans les carcinoïdes.

Basée actuellement sur des critères uniquement 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. L'utilisation de l'index de prolifération Ki-67 validée en routine pour la classification des tumeurs neuroendocrines d'origine digestive n'est actuellement (classification OMS 2015) pas requise pour distinguer les CT des CA, mais peut être utile pour les différencier des tumeurs neuroendocrines plus agressives (CNEGC et CBPC) sur des fragments biopsiques de petite taille (86).

Enfin, plusieurs cas de tumeurs pulmonaires ayant la morphologie de tumeurs carcinoïdes mais de mauvais pronostic ont été récemment décrits. Bien qu'ayant un aspect morphologique de carcinoïdes, ces tumeurs, partagent des anomalies moléculaires communes avec les CNEGC (87). Ce sous-groupe, nommé actuellement supra-carcinoïde se rapproche du groupe des tumeurs neuroendocrines digestives de grade 3 et n'est pas reconnu dans la dernière classification OMS 2015 des tumeurs carcinoïdes pulmonaires (88).

Depuis 2010, un réseau de référence pour la relecture anatomopathologique des tumeurs endocrines (réseau TENpath) soutenu par l'INCa a été mis en place. Pour plus d'information voir le site www.tenpath.org.

3. Présentation Radio-Clinique et Endoscopique

3.1. Clinique

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 DIPNECH (*Diffuse Idiopathic Pulmonary Neuroendocrine Cell Hyperplasia*) considérée comme une lésion préneoplasique dans la classification WHO 2015, et qui se caractérise sur le plan histologique par une hyperplasie neuroendocrine diffuse de la muqueuse bronchique associée à des tumorlets, chez des patients symptomatiques (toux chronique, dyspnée, trouble ventilatoire obstructif) ou non (89).

La distribution de l'âge au diagnostic est très large, allant de la petite enfance à la neuvième décennie, 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.

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 présentant une maladie métastatique publiée en 2019 et représente un facteur de mauvais pronostic (90,91). En cas de suspicion de syndrome carcinoïde, **ou de présence d'une maladie métastatique d'emblée même asymptomatique**, il faut réaliser des prélèvements biologiques de 5-HIAA sur les urines de

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 Off Publ Int Assoc Study Lung Cancer*. 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 Off J Eur Soc Med Oncol ESMO*. 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 Int J Pathol*. 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 Off J Am Assoc 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. 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.
12. 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.
13. Arpin D, Charpentier M-C, 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.
14. 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.
15. 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 Oxf Engl*. 1990. mai 2013;49(8):1975-83.
16. Naidoo J, Santos-Zabala ML, Iyriboz T, Woo KM, Sima CS, Fiore JJ, et al. Large Cell Neuroendocrine Carcinoma of the Lung: Clinicopathologic Features, Treatment, and Outcomes. *Clin Lung Cancer*. sept 2016;17(5):e121-9.
17. 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.
18. Brambilla E. [Classification of broncho-pulmonary cancers (WHO 1999)]. *Rev Mal Respir*. sept 2002;19(4):455-66.
19. 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.
20. 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.
21. 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.
22. 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.
23. 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.
24. 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.
25. Carvalho L. Reclassifying bronchial-pulmonary carcinoma: differentiating histological type in biopsies by immunohistochemistry. *Rev Port Pneumol*. déc 2009;15(6):1101-19.
26. 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.
27. 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.
28. 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.
29. 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.

30. 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.
31. 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.
32. 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.
33. Rouquette Lassalle I. [Pulmonary neuroendocrine tumors and preneoplastic lesions]. *Ann Pathol.* janv 2016;36(1):34-43.
34. 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.
35. 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.
36. 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.
37. 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.
38. 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.
39. 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.
40. 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.
41. 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. *J Thorac Cardiovasc Surg.* sept 2011;142(3):538-46.
42. 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.
43. 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.
44. 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.
45. 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.
46. Lutfi W, Schuchert MJ, Dhupar R, Sarkaria I, Christie NA, Yang C-FJ, 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.
47. 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.
48. 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.
49. 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.
50. 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).
51. Bréchet JM, Postel-Vinay N. [Thoracic oncology]. *Rev Mal Respir.* févr 2006;23(1 Pt 2):2S55-59.
52. 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.
53. 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 Off J Eur Soc Med Oncol ESMO.* mai 1991;2(5):355-60.
54. 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.
55. 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.
56. 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.
57. 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 Amst Neth.* août 2012;77(2):365-70.
58. 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.
59. 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.
60. 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.
61. 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).

62. 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.
63. 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.
64. 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.
65. 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.
66. 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 Cardio-Thorac Surg Off J Eur Assoc Cardio-Thorac Surg.* janv 2013;43(1):111-4.
67. 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.
68. Kujtan L, Kennedy KF, Manthravadi S, Davis JR, Subramanian J. MINIO1.09: Outcomes of Early Stage Large Cell Neuroendocrine Lung Carcinoma (LCNELC): A National Cancer Database (NCDB) Analysis. *J Thorac Oncol.* 1 nov 2016;11(11):S261-2.
69. 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.
70. Filosso PL, Guerrero F, Evangelista A, Galassi C, Welter S, Rendina EA, et al. Adjuvant chemotherapy for large-cell neuroendocrine lung carcinoma: results from the European Society for Thoracic Surgeons Lung Neuroendocrine Tumours Retrospective Database. *Eur J Cardio-Thorac Surg Off J Eur Assoc Cardio-Thorac Surg.* 28 avr 2017;
71. 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.
72. 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.
73. 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.
74. 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.
75. 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;
76. 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.
77. 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.
78. 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.
79. 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.
80. 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.
81. 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.
82. Vesterinen T, Kuopio T, Ahtiainen M, Knuutila 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.
83. Derks JL, Leblay N, Lantuejoul S, Dingemans A-MC, Speel E-JM, 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.
84. 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.
85. Simbolo M, Maffacini 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.
86. 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 Off J Eur Soc Med Oncol ESMO.* août 2015;26(8):1604-20.
87. Alcalá N, Leblay N, Gabriel A a. G, Mangiante L, Hervas D, Giffon T, et al. Integrative and comparative genomic analyses identify clinically relevant pulmonary carcinoid groups and unveil the supra-carcinoids. *Nat Commun.* 20 2019;10(1):3407.
88. 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.

89. 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.
90. 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.
91. 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.
92. 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.
93. Sachithanandan N, Harle RA, Burgess JR. Bronchopulmonary carcinoid in multiple endocrine neoplasia type 1. *Cancer.* 1 févr 2005;103(3):509-15.
94. 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.
95. 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.
96. 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 Amst Neth.* nov 1998;22(2):97-102.
97. Skoura E, Michopoulou S, Mohmaduvelu 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.
98. 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.
99. 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.
100. 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 Off Publ Soc Nucl Med.* juin 2009;50(6):858-64.
101. 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.
102. Bouledrak K, Walter T, Souquet PJ, Lombard-Bohas C. [Metastatic bronchial carcinoid tumors]. *Rev Pneumol Clin.* févr 2016;72(1):41-8.
103. Dusmet ME, McKneally MF. Pulmonary and thymic carcinoid tumors. *World J Surg.* févr 1996;20(2):189-95.
104. Kneuert PJ, Kamel MK, Stiles BM, Lee BE, Rahuoma M, Harrison SW, et al. Incidence and Prognostic Significance of Carcinoid Lymph Node Metastases. *Ann Thorac Surg.* oct 2018;106(4):981-8.
105. 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.
106. 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.
107. 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.
108. 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.
109. 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.
110. Broxk 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.
111. 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.
112. 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.
113. 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.
114. 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.
115. 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.
116. Quaedvlieg PF, Visser O, Lamers CB, Janssen-Heijnen ML, Taal BG. Epidemiology and survival in patients with carcinoid disease in The Netherlands. An epidemiological study with 2391 patients. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol ESMO.* sept 2001;12(9):1295-300.
117. 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 Off J Am Soc Clin Oncol.* 1 oct 2009;27(28):4656-63.
118. 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.
119. 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.

120. 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.
121. Moertel CG. Karnofsky memorial lecture. An odyssey in the land of small tumors. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* oct 1987;5(10):1502-22.
122. 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.
123. 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.
124. 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.
125. 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.
126. 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.
127. Al-Toubah T, Morse B, Strosberg J. Capecitabine and Temozolomide in Advanced Lung Neuroendocrine Neoplasms. *The Oncologist.* 27 août 2019;
128. 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.
129. 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.
130. 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.
131. 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.
132. 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;
133. 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.
134. 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.
135. 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.
136. 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.
137. 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.
138. 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.
139. 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 (18F)-FDG PET. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* juin 2016;43(6):1040-6.
140. 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.
141. 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.
142. Tiensuu Janson EM, Ahlström H, Andersson T, Oberg KE. Octreotide and interferon alfa: a new combination for the treatment of malignant carcinoid tumours. *Eur J Cancer Oxf Engl.* 1992;28A(10):1647-50.
143. 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.
144. 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.
145. Ott PA, Bang Y-J, Piha-Paul SA, Razak ARA, Bannouna J, Soria J-C, et al. T-Cell-Inflamed Gene-Expression Profile, Programmed Death Ligand 1 Expression, and Tumor Mutational Burden Predict Efficacy in Patients Treated With Pembrolizumab Across 20 Cancers: KEYNOTE-028. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 1 févr 2019;37(4):318-27.
146. 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.

147. 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.
148. 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.
149. 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.
150. 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.