

Mise à jour

2022

Néoplasies neuroendocrines bronchiques

**16^{ème}
édition**



**Référentiels Auvergne Rhône-Alpes
en oncologie thoracique**

Dr. Marie Darrason
Coordonnateur

Dr. Luc Odier – Pr Thomas Walter
Et le comité de rédaction de l'édition 2022

Une édition



Sous licence *Creative Commons* BY-NC-ND 4.0

SOMMAIRE

→ Ce sommaire est interactif : cliquez sur les titres pour accéder à la page. Cliquez sur « SOMMAIRE » en haut de page pour revenir au sommaire.

SOMMAIRE	2
GRUPE DE TRAVAIL TUMEURS NEURO-ENDOCRINES	3
COMITE DE RÉDACTION	4
INTRODUCTION	5
LES CANCERS BRONCHIQUES A PETITES CELLULES	7
LES CARCINOMES BRONCHIQUES NEUROENDOCRINES A GRANDES CELLULES	8
1. Introduction	8
2. Le diagnostic anatomopathologique	8
3. Présentation radio-clinique et pronostic	9
3.1. <i>Le bilan clinique pré-thérapeutique</i>	11
3.2. <i>La classification clinique</i>	11
3.3. <i>Place des marqueurs tumoraux dans le bilan d'extension</i>	11
4. La prise en charge thérapeutique	11
4.1. <i>Place de la chirurgie</i>	11
4.2. <i>Radiosensibilité des CNEGC</i>	12
4.3. <i>Quel type de Chimiothérapie ?</i>	12
4.4. <i>Intérêt du traitement adjuvant (ou néo-adjuvant) dans les stades résécables</i>	13
4.5. <i>Traitement des stades métastatiques</i> :	15
LES TUMEURS NEUROENDOCRINES (TNE) : Carcinoïdes typiques, atypiques et NOS	17
1. Introduction	17
2. Le diagnostic anatomopathologique	17
3. Présentation Radio-Clinique et Endoscopique	19
3.1 <i>Clinique</i>	19
3.2 <i>Imagerie</i>	20
3.3 <i>Endoscopie</i>	21
4. Traitement des maladies locales et localement avancées	24
5. Modalités de surveillance post-opératoire des formes locales et localement avancées	25
6. Traitement des maladies métastatiques.....	26
6.1 <i>Le contrôle du syndrome sécrétoire</i>	26
6.2 <i>Les analogues de la somatostatine (ASM)</i>	27
6.3 <i>Les thérapeutiques ciblées</i>	28
6.4 <i>La chimiothérapie</i>	29
6.5 <i>La radiothérapie interne vectorisée (RIV)</i>	30
6.7 <i>L'interféron alpha</i>	30
6.8 <i>Inhibiteurs de points de contrôle de l'immunité</i>	31
6.9 <i>Le traitement locorégional des métastases ou du primitif</i>	31
L'HYPERPLASIE IDIOPATHIQUE DIFFUSE DES CELLULES NEUROENDOCRINES PULMONAIRES (DIPNECH)	34
1. Définition	34
2. Caractéristiques cliniques et fonctionnelles	34
3. Caractéristiques radiologiques	34
4. Evolution	34
ARBRES DECISIONNELS.....	36
1. Prise en charge des carcinomes neuro-endocrines à grandes cellules.....	36
2. Prise en charge des tumeurs carcinoïdes bronchiques métastatiques	37
ANNEXE 1 : CLASSIFICATION TNM 8 ^{ème} EDITION	38
REFERENCES	40
DECLARATION DES LIENS D'INTERETS.....	46
MENTIONS LEGALES	47

GROUPE DE TRAVAIL TUMEURS NEURO-ENDOCRINES

Dr Marie Darrason (coord.)

Service de Pneumologie Aigüe Spécialisée et Cancérologie Thoracique
CH Lyon Sud, Institut de Cancérologie des Hospices Civils de Lyon

Dr Luc Odier

Service de Pneumologie
L'Hôpital Nord-Ouest, Villefranche-sur-Saône

Pr Thomas Walter

Service d'oncologie médicale
Hôpital Edouard-Herriot, Institut de Cancérologie des Hospices Civils de Lyon

COMITE DE RÉDACTION

Participants de la région AURA

Dr. ASWAD Nicolas, Lyon
 Dr. ARPIN Dominique, Villefranche
 Dr. AUBANEL Marjorie, B en Bresse
 Dr. AVRILLON Virginie, Lyon
 Dr. BAYLE BLEUEZ Sophie, St Etienne
 Dr. BEAUFILS Fabien, Lyon
 Dr. BELLIERE Aurélie, Clermont-Ferrand
 Dr. BLANCHET LEGENS Anne Sophie, Lyon
 Dr. BOMBARON Pierre, Lyon
 Dr. BOULEDRAK Karima, Lyon
 Pr. BREVET Marie, Lyon
 Dr. BRUN Philippe, Valence
 Dr. CAILLET Bruno, Lyon
 Dr. CHADEYRAS Jean Baptiste, Clermont
 Dr. CHUMBI FLORES Washington René, Lyon
 Pr. CONFAVREUX Cyrille, Lyon
 Pr. COURAUD Sebastien, Lyon
 Dr. DARRASON Marie, Lyon
 Dr. DEBERNE Mélanie, Lyon
 Dr. DECROISSETTE Chantal, Annecy
 Dr. DEMIR Sarah, Lyon
 Dr. DENIS Natacha, Grenoble
 Dr. DESAGE Anne Laure, St Etienne
 Dr. DESSEIGNE Marine, Firminy
 Dr. D’HOMBRES Anne, Lyon
 Dr. DREVET Gabrielle, Lyon
 Dr. DURUISSEAU Michael, Lyon
 Dr. FALCHERO Lionel, Villefranche
 Dr. FONTAINE-DELARUELLE Clara, Lyon
 Pr. FOURNEL Pierre, Saint-Etienne
 Dr. GAILLARD Claire Marine, Lyon
 Dr. GALVAING Géraud, Clermont-Ferrand
 Dr. GERINIERE Laurence, Lyon
 Dr. GRANGEON VINCENT Valérie, Roanne
 Dr. GROLLEAU Emmanuel, Lyon
 Dr. HAMMOU Yassine, Lyon
 Dr. HOMINAL Stéphane, Annecy
 Dr. JOUAN Mathilde, Lyon
 Dr. KIAKOUAMA Lize, Lyon
 Dr. LAFITE Claire, Lyon
 Pr. LANTUEJOULS Sylvie, Lyon
 Dr. LE BON Marielle, Lyon
 Dr. LOCATELLI SANCHEZ Myriam, Lyon
 Dr. LUCHEZ Antoine, St Etienne
 Dr. MARICHY Catherine, Vienne
 Dr. MARTEL-LAFAY Isabelle, Lyon
 Dr. MASTROIANNI Bénédicte, Lyon
 Pr. MORO-SIBILOT Denis, Grenoble
 Dr. ODIER Luc, Villefranche sur Saône
 Dr. PATOIR Arnaud, St Etienne
 Dr. PAULUS Valérie, Annemasse
 Dr. PEROL Maurice, Lyon

Dr. PERQUIS Marie Pierre, St Etienne
 Dr. PERROT Emilie, Lyon
 Dr. PINSOLLE Julian, Chambéry
 Dr. ROTARU Alina, Roanne
 Dr. SINGIER Gaétan, Lyon
 Pr. SOUQUET Pierre-Jean, Lyon
 Dr. SWALDUZ Aurélie, Lyon
 Dr. TABUTIN Mayeul, Lyon
 Dr. TAVIOT Bruno, Villeurbanne
 Dr. TEMPLEMENT Dorine, Annecy
 Dr. THIBONNIER Lise, Clermont Ferrand
 Dr. TIFFET Olivier, St Etienne
 Dr. TISSOT Claire, St Etienne
 Dr. TOFFART Anne-Claire, Grenoble
 Dr. VEAUDOR Martin, Lyon
 Dr. VUILLERMOZ BLAS Sylvie, Lyon

Participants invités des autres régions

Dr. AGOSSOU Moustapha, Fort de France
 Dr. AUDIGIER VALETTE Clarisse, Toulon
 Dr. BASSE Clémence, Paris
 Dr. BENZAQUEN Jonathan, Nice
 Dr. BERNARDI Marie, Aix en Provence
 Dr. DEBIEUVRE Didier, Mulhouse
 Dr. DELCLAUX Bertrand, Troyes
 Dr. FAVIER Laure, Dijon
 Dr. FAVREL Véronique, Marseille
 Dr. GERVAIS Radj, Caen
 Dr. GROUET Aurélie, Chalon Sur Saône
 Dr. LARIVE Sébastien, Macon
 Dr. LAVOLE Armelle, Paris
 Dr. LE PECHOUX Cécile, Villejuif
 Dr. LE TREUT Jacques, Marseille
 Dr. METEYE Clémence, Tenon
 Dr. MUSSOT Sacha, Paris
 Dr. PELONI Jean Michel, Aquitaine
 Dr. PLANCHARD David, Villejuif
 Dr. PONS Elvire, Nantes
 Dr. PRADERE Pauline, Le Plessis

INTRODUCTION

De nombreuses modifications des différentes classifications histologiques des tumeurs bronchiques ont été effectuées ces dernières années. La classification histologique de l'Organisation Mondiale de la Santé pour les tumeurs bronchiques vient d'être réactualisée en 2021 (1) (**Figure 1**).

Types et sous types-histologiques	Code ICDO
TUMEURS NEUROENDOCRINES PULMONAIRES	
Lésions pré-invasives	
Hyperplasie diffuse idiopathique à cellules neuroendocrines	8040/0
Tumeurs neuroendocrines	
Tumeur carcinoïde NOS / tumeur neuroendocrine NOS	8240/3
Tumeur carcinoïde typique / tumeur neuroendocrine de grade 1	8240/3
Tumeur carcinoïde atypique / tumeur neuroendocrine de grade 2	8249/3
Carcinomes neuroendocrines	
Carcinome à petites cellules	8041/3
Carcinome à petites cellules composite	8045/3
Carcinome neuroendocrine à grandes cellules	
Carcinome neuroendocrine à grandes cellules composite	8013/3

Figure 1 – Classification histologique des tumeurs pulmonaires de 2021 (extraits focalisés sur les tumeurs neuroendocrines ; la classification complète figure en ANNEXE 1 du référentiel CBNPC) (2).

Les néoplasies neuroendocrines bronchiques (NNE) (ou en anglais *neuroendocrine neoplasms, NEN*) sont des tumeurs épithéliales présentant une différenciation neuroendocrine sur le plan morphologique et immunophénotypique. Elles peuvent être distinguées en fonction de leur grade de malignité croissante (3,4) de la manière suivante :

- Les tumeurs neuroendocrines (TNE) (ou en anglais *neuroendocrine tumors, NETs*) sont bien différenciées :
 - o Les carcinoïdes typiques (CT) : tumeur de bas grade (G1)
 - o Les carcinoïdes atypiques (CA) : tumeur de grade intermédiaire (G2)
- Les carcinomes neuroendocrines (CNE) (ou en anglais *neuroendocrine carcinomas, NECs*) sont peu différenciés et de haut grade de malignité :
 - o Les carcinomes neuroendocrines à grandes cellules (CNEGC)
 - o Les carcinomes à petites cellules (CPC).

Enfin, l'hyperplasie neuroendocrine diffuse idiopathique est reconnue comme la lésion pré invasive des tumeurs neuroendocrines ou carcinoïdes et est associée à ces derniers dans 60 à 75% des cas.

Les critères reconnus actuellement pour le diagnostic de ces tumeurs sont ceux de Travis *et al.*(5), non modifiés dans la classification WHO 2021 :

- **Tumeur carcinoïde typique (CT)**: tumeur de morphologie NE (ou organoïde) avec moins de 2 mitoses par 2 mm², pas de nécrose, et mesurant au moins 0,5 cm.
- **Tumeur carcinoïde atypique (CA)**: tumeur de morphologie carcinoïde avec 2 à 10 mitoses par 2 mm² et/ou nécrose (souvent punctiforme).
- **Carcinome neuroendocrine à grandes cellules** :
 - o Architecture neuroendocrine : nids, travées, rosettes, palissades
 - o Index mitotique élevé : ≥ 11 mitoses par 2 mm², moyenne de 70 par 2 mm²
 - o Nécrose (souvent de larges zones)
 - o Cellules tumorales de grande taille avec cytoplasme modéré à abondant
 - o Nucléole fréquent

- Un ou plusieurs marqueurs neuroendocrines positifs en immunohistochimie : chromogranine, synaptophysine et CD56. Un seul marqueur est suffisant s'il est exprimé de façon diffuse.
- Variant combiné : avec un autre carcinome non CPC
- **Carcinome à petites cellules :**
 - Petite taille des cellules (en général < au diamètre de trois petits lymphocytes)
 - Peu de cytoplasme
 - Chromatine granuleuse, nucléoles absents
 - Déformation (*moulding*) nucléaire
 - Index mitotique élevé : ≥ 11 mitoses par 2 mm², moyenne de 80 par 2 mm²
 - Nécrose fréquente, souvent en larges plages
 - Variant combiné : avec un autre carcinome
 - En IHC :
 - kératine AE1/AE3 souvent en dots.
 - Marqueurs neuroendocrines (CD56, chromogranine et synaptophysine) souvent positifs (10% cas négatifs).
 - TTF1 positif dans 90% des cas

L'hyperplasie idiopathique diffuse des cellules neuroendocrines pulmonaires (*Diffuse idiopathic pulmonary neuroendocrine cell hyperplasia, DIPNECH*) :

Décrite dès les années 50, la DIPNECH est reconnue comme une réelle entité clinico-pathologique depuis les années 90 (6), et entre pour la première fois dans la classification OMS des tumeurs bronchiques en 1999, comme lésions pré-néoplasiques de tumeurs carcinoïdes. Elle est définie par la prolifération généralisée ou multifocale des cellules neuroendocrines pulmonaires pouvant se répartir de manière linéaire le long de la membrane basale ou sous forme de minuscules agrégats nodulaires pouvant bomber dans les voies aériennes (7). Le plus souvent confinée à l'épithélium bronchique ou bronchiolaire, cette prolifération peut franchir la membrane basale et former des *tumorlets* (agrégats de cellules neuroendocrines de moins de 5mm envahissant le tissu pulmonaire adjacent) ou des tumeurs carcinoïdes (5 mm ou plus). La DIPNECH peut être accompagnée de signe de bronchiolite constrictive fibrosante.

L'expression "syndrome DIPNECH" a été proposée pour désigner les cas de patients symptomatiques associés à la description d'une bronchiolite constrictive (8).

Remarques :

- 1- La détermination du Ki67 est utilisée dans la classification OMS 2019 des TNE digestives, mais ne l'est pas en cancérologie thoracique. Bien qu'il n'y ait pas de valeur seuil reconnue pour le Ki67, il est admis qu'une tumeur NE avec un Ki-67 > 5% est probablement un carcinoïde atypique (CA), et qu'une tumeur avec un Ki67 > 30% est probablement un carcinome NE de haut grade (9). Le rôle principal du Ki67 est dans les échantillons de cytologie ou de biopsie écrasés d'exclure les CPC ou CNEGC (10). **Des travaux supplémentaires sont nécessaires pour étudier la signification clinique et le rôle de l'indice Ki67 dans l'évaluation pronostique des carcinoïdes pulmonaires (9,11–14).** Le KI67 ne doit pas être utilisé dans le cas de métastases car toutes les études ont été menées sur des pièces opératoires. Dans ces cas-là, il convient d'utiliser le terme de « métastase de tumeur NE » sans spécifier CA ou CT mais de mentionner l'index mitotique et la présence de nécrose.
- 2- L'existence de tumeurs NE ayant la morphologie d'un carcinoïde typique mais un compte de mitoses > 10 pour 2 mm² ou avec un KI67 > 30% a été rapportée. Ces tumeurs sont très rares et sont en cours de caractérisation. Elles pourraient correspondre comme pour le pancréas à des TNE de grade 3.
- 3- Le **profil génomique** des TNE et des CNE semble différent (15–17). Les CPC se caractérisent par une double inactivation des gènes *TP53* et *RB1*, et des mutations inactivatrices des gènes *NOTCH* dans 25% des cas. Les CNEGC présentent un génotype soit proche de celui des CPC, soit proche des autres carcinomes non NE avec des mutations de *KRAS*, *STK11* ou *KEAP1*. Les carcinoïdes ne présentent généralement pas ces anomalies

- moléculaires, mais plutôt des mutations des gènes de remodelage de la chromatine ou du complexe SWI/SNF (dont *MEN1*, *PSIP1* et *ARD1A*).
- 4- Dix à 20% des carcinomes non à petites cellules (adénocarcinome, carcinome épidermoïde ou carcinome à grandes cellules) expriment en immunohistochimie un ou plusieurs marqueurs NE mais sans morphologie NE. On les considère comme des carcinomes « à différenciation NE » sans indication à les traiter comme des CNEGC. C'est pourquoi, en l'absence de morphologie NE, il ne faut pas rechercher les marqueurs neuroendocrines en IHC.
 - 5- Concernant l'expression de PD-L1, une étude de 227 patients porteurs d'une NNE pulmonaire retrouve une expression de PDL1 chez 10,4% des CNEGC, 5,8% des CBPC, et aucune expression des tumeurs carcinoïdes (11) avec un *cut-off* de 1%. Deux autres études centrées, dont celle du GFPC (19), sur les CNE et particulièrement les CNEGC retrouvent environ 10% d'expression PD-L1 (20).

Tableau 1- Récapitulatif des critères diagnostiques des différents néoplasmes neuroendocrines bronchiques (inspiré de classification OMS 2021)

	CT	CA	CNEGC	CPC
Mitoses par 2mm²	<2	2-10	>10 (médiane : 70)	>10 (médiane : 80)
Nécrose	Non	Si oui, focale	Oui	Oui
Morphologie NE	Oui	Oui	Oui	Oui
Index Ki67	Jusqu'à 5%	Jusqu'à 30%	30-100%	30-100%
Expression TTF1	Positive dans la plupart des tumeurs périphériques, négatif dans la plupart des tumeurs centrales	Positive dans la plupart des tumeurs périphériques, négatif dans la plupart des tumeurs centrales	Positive (70%)	Positive (85%)
Expression p40	Négative	Négative	Négative	Négative
Variant combiné avec CBNPC	Non	Non	Jusqu'à 25% des CNEGC réséqués	Jusqu'à 25% des CPC réséqués

Avertissement et remarques générales :

Hormis les CPC, les néoplasies neuroendocrines (NNE) sont des tumeurs rares, de diagnostic difficile sur de petites biopsies, donnant lieu à des séries publiées de petite taille, souvent rétrospectives, avec un faible niveau de preuve scientifique. Plusieurs études de la littérature n'ont plus de valeur aujourd'hui en raison de critères histologiques différents, regroupant CNEGC et carcinoïdes atypiques ou le caractère neuroendocrine sur le marquage à la NSE positif mélangeant donc les CNEGC et les carcinomes indifférenciés à grandes cellules. Nous avons essayé de privilégier autant que possible les études prospectives lorsqu'elles existent et les études rétrospectives de grande taille.

LES CANCERS BRONCHIQUES A PETITES CELLULES

Les carcinomes bronchiques à petites cellules font l'objet d'un référentiel spécifique et ne seront donc pas traités ici (→ référentiel Cancers Bronchiques à Petites Cellules).

LES CARCINOMES BRONCHIQUES NEUROENDOCRINES A GRANDES CELLULES

1. Introduction

Dans la classification OMS actuelle les carcinomes neuroendocrines à grandes cellules (CNEGC) font partie des NNE bronchiques primitives de haut grade au même titre que les cancers bronchiques à petites cellules (CBPC). Il s'agit de tumeurs rares dont la fréquence est estimée à 3% environ des cancers bronchiques (21,22).

2. Le diagnostic anatomopathologique

Par définition, les CNEGC présentent une morphologie neuroendocrine ou organoïde, en travées ou en massifs, avec des rosettes et des plages de nécrose abondantes

Les CNEGC sont cependant différents des CBPC en raison de la grande taille de leurs cellules, avec un cytoplasme relativement abondant (de plus de 3 lymphocytes, soit plus de 20 microns), souvent polygonal, non vacuolisé et aux cadres nets. Le noyau possède une chromatine grossièrement granuleuse ou vésiculaire avec des nucléoles bien visibles, et on observe plus de 10 mitoses pour 2 mm².

Outre l'architecture neuroendocrine, le diagnostic de CNEGC nécessite obligatoirement une confirmation du caractère neuroendocrine par immunohistochimie (au moins un des trois marqueurs neuroendocrines spécifiques doit être exprimé : chromogranine, synaptophysine, ou CD56. Les CNEGC expriment souvent plusieurs marqueurs NE, mais de façon moins intense et diffuse que les carcinoïdes(23–25). Si un seul de ces marqueurs est exprimé, il doit l'être de façon diffuse. Dans la mesure où 25% des adénocarcinomes peuvent avoir une surexpression de marqueurs neuroendocrines, il est essentiel de ne demander ce marquage que lorsque la tumeur a une morphologie évocatrice de tumeur neuroendocrine.

Environ 50% des CNEGC expriment le TTF1. Ils n'expriment pas p40. Ils ont souvent une expression élevée de Ki67, en général entre 40 et 80% (26), sans que cela ne soit spécifique. Cependant, cela doit remettre en question un diagnostic de carcinoïde atypique.

Enfin, il peut exister une variante anatomopathologique qui est le CNEGC composite, par combinaison d'un CNEGC avec tout autre contingent carcinomateux non NE : adénocarcinome, carcinome épidermoïde, carcinome sarcomatoïde (au moins 10% de chaque contingent). Si un CNEGC est associé à un CPC (quel que soit le pourcentage de ce contingent), c'est le diagnostic de CPC composite qui doit être porté.

Le diagnostic des CNEGC est difficile, en particulier sur le plan cytologique, à partir d'une PTP ou d'une cytologie bronchique par exemple. Dans une étude réalisée en 1998, Travis *et al* évaluent la reproductibilité de la classification des NNE et montre que le CNEGC est la tumeur la moins bien diagnostiquée, probablement par sa rareté et son entrée plus récente dans la classification avec lecture anatomopathologique par des praticiens peu habitués à la pathologie thoracique (27). Bon nombre de CNEGC seront donc pris par défaut pour des carcinomes indifférenciés à grandes cellules, d'autres types de CBNPC ou un carcinoïde atypique sur une simple cytologie, voire une biopsie bronchique ou ganglionnaire de petite taille, comme cela a été démontré dans l'étude de Jacques Le Treut dans laquelle 11 des 40 CNEGC ont été reclassés dont 9 en CPC après relecture par un panel de médecins anatomopathologistes (28) et dans l'étude du GFPC où 35% des CNEGC ont été reclassés après relecture en panel (19).

L'expression PD-L1 des CNEGC commence à être étudiée (10% à 25% selon les niveaux de *cut-off* utilisés) (18,20) ; sans que l'on sache pour l'instant si cette expression est prédictive d'une réponse à l'immunothérapie.

En biologie moléculaire, les biomarqueurs les plus fréquents des CBNPC semblent rares dans les CNEGC (29–31) : il y a, en général, peu de translocation *ALK*, *RET*, ou *ROS1* (15,16,30,32) et peu de mutations *EGFR* (moins de 1%) (31).

Les CNEGC sont en fait un groupe très hétérogène de tumeurs comprenant des altérations génomiques de CBNPC et de CPC (33–37) avec plusieurs sous types en cours d'identification :

- Les CNEGC de type I présentent des altérations bialléliques de *TP53* et *STK11/KEAP1* comme les CBNPC, mais une expression transcriptomique forte du phénotype neuroendocrine (expression élevée

des gènes *ASCL1* et *DLL3*, et une expression faible de *NOTCH*). Ces tumeurs sont généralement positives en IHC pour *RB1*.

- Les CNEGC de type II présentent des altérations bialléliques de *TP53* et *RB1*, comme les CPC, mais différent de la plupart des CPC par une expression transcriptomique faible du phénotype neuroendocrine (expression faible de *ASCL1*, *DLL3* et forte de *NOTCH*). Ces tumeurs sont généralement négatives en immunohistochimie pour *RB1* (inactivation du gène le plus souvent par mutation).
- Certains auteurs semblent identifier un troisième sous type « proche des carcinoïdes » : les CNEGC qui présentent des altérations de *MEN 1* et une charge mutationnelle basse.

Sur le plan thérapeutique, les CNEGC de type II (qui ont perdu l'expression de *RB1* en IHC en raison d'une mutation inactivatrice) semblent mieux répondre à la chimiothérapie de type CPC, tandis que les CNEGC de type I (qui ont gardé l'expression de *RB1* en IHC / sont porteurs du gène *RB1* sauvage) sont plus sensibles à la chimiothérapie de type CBNPC (38).

En raison du caractère exploratoire de ces études, la recherche de ces marqueurs (*TP53*, *RB1*, *KRAS*, *STK11*, *KEAP1* en biologie moléculaire et *RB1* en immunohistochimie) est conseillée en pratique sans être indispensable.

Il s'agit de tumeurs rares et de diagnostic difficile.

Dans la mesure du possible et si cela doit modifier la prise en charge thérapeutique, il est impératif d'obtenir un prélèvement histologique par biopsie pour la prise en charge des CNEGC avec lecture par un anatomopathologiste thoracique entraîné (39). En cas de difficulté diagnostique, 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.reseau-gte.org/tenpath.

3. Présentation radio-clinique et pronostic

Les CNEGC ne présentent pas de spécificité clinique. Les patients sont fumeurs dans plus de 80% des cas. Comme dans les autres carcinomes bronchiques primitifs, il peut exister un syndrome paranéoplasique (Syndrome de Lambert–Eaton, Syndrome de Verner-Morrison, rétinopathie paranéoplasique, etc.). Leur localisation est plus souvent périphérique que proximale. L'évolution métastatique est habituelle avec localisations hépatiques, osseuses et cérébrales fréquentes (22,40).

Du fait de la rareté des CNEGC, il n'y a pas d'études épidémiologiques prospectives et nous disposons seulement de quelques vastes études rétrospectives de registres nationaux et de quelques plus petites séries. (40–43). Les études historiques ont comparé le pronostic et l'évolution des CNEGC avec les autres carcinomes indifférenciés. L'étude rétrospective d'Iyoda en 2000, portant sur 2070 résections pulmonaires dont 47 carcinomes indifférenciés à grandes cellules et 72 carcinomes à caractère neuroendocrine, retrouve un pronostic nettement plus mauvais pour les CNEGC. En outre, en analyse multivariée, le caractère neuroendocrine est un facteur pronostic négatif (44). En 2002, cette même équipe rapporte une nouvelle analyse avec un nombre de patients plus important et constate que le caractère neuroendocrine est un facteur pronostic indépendant au sein des carcinomes à petites ou à grandes cellules (45). Dans une autre publication plus récente, les auteurs analysent le pronostic de différents CBNPC de stade précoce IA sur 335 patients. Le caractère anatomopathologique de CNEGC ressort en analyse univariée comme un facteur de mauvais pronostic en comparaison aux autres types de CBNPC de même stade (46).

Jusqu'à récemment, on disposait de deux grandes études rétrospectives comparant l'évolution des CNEGC avec les CPC :

- Varlotto et al (47) a publié en 2011 les résultats d'une analyse rétrospective à partir d'un registre épidémiologique du cancer aux USA avec un grand nombre de cas (1211 CNEGC, 8295 autres grandes cellules et 35304 CBPC). Les cancers de stade opérable y étaient distingués selon qu'ils aient reçu ou non de la radiothérapie, mais sans information sur l'éventualité d'un traitement par chimiothérapie. Par ailleurs, cette étude ne bénéficiait pas d'une relecture anatomopathologique centralisée et couvre la période 2001-2007. Cette équipe retrouve des caractéristiques socio-épidémiologiques et anatomo-cliniques des CNEGC plus proches des autres carcinomes indifférenciés à grandes cellules que des CPC. En analyse de survie globale,

les courbes de survie des CNEGC sont plus proches des autres CGC que des CPC, dans l'ensemble de la population aussi bien que chez les patients de stade limité T1 opérés sans radiothérapie complémentaire. En analyse multivariée, la caractéristique CNEGC ne ressort jamais de manière significative.

- Derks et al (38) ont analysé l'évolution et le pronostic de 952 patients atteints de CNEGC à partir des données du registre national néerlandais du cancer entre 2003 et 2012. Contrairement à Varlotto, Derks et al retrouvaient une évolution et un pronostic des formes localisées de CNEGC (stade I à III) plus proche des CBNPC tandis que les stades IV ont un pronostic et une survie plus proche des CPC, sans qu'il soit possible de conclure si ces différences sont liées à des caractéristiques biologiques ou à des différences de traitement.

Deux nouvelles analyses récentes du registre national américain du cancer ont été réalisées :

- Une première équipe(48) a récemment repris tous les cas de CNEGC (n = 1223) et de CPC (n=18182) diagnostiqués entre 2001 et 2014 à partir du registre national du cancer américain. La spécificité de cette étude par rapport à celle de Varlotto est de n'avoir inclus que des carcinomes de haut grade afin de ne pas risquer une confusion possible avec les tumeurs carcinoïdes. Dans cette étude, le site métastatique le plus fréquent était le cerveau pour les CNEGC, alors que c'était le foie pour les CPC. Les patients atteints de CNEGC avaient une meilleure survie et une meilleure survie spécifique au cancer que les patients atteints de CPC, même après ajustement sur les autres covariables en analyse multivariée. L'analyse en sous-groupe confirmait le meilleur pronostic des patients atteints de CNEGC au stade chirurgical, localement avancé ou métastatique que les patients atteints de CPC. Cependant dans le groupe qui n'avait pas reçu de chirurgie, il n'y avait pas de différence significative de survie ou de survie spécifique du cancer entre les CNEGC et les CPC. Cette analyse est plutôt en faveur d'une prise en charge chirurgicale dans les CNEGC lorsque cela est possible.
- Une deuxième étude (49) a étudié 1681 cas de CNEGC extraits du registre SEER entre 2010 et 2015, selon la 7^{ème} édition de la classification AJCC, sur un total de 195 148 cancers bronchiques incluant des CNEGC, des CPC et des CBNPC (soit un total de 0,9% CNEGC). Les CNEGC étaient plus fréquents chez les hommes et étaient diagnostiqués dans 55% des cas à un stade métastatique. Les métastases cérébrales étaient plus fréquentes dans les CNEGC (19,2%) que dans les CPC ($p < 0,001$) ou que les CBNPC ($p < 0,001$). L'incidence semble s'accroître de 0,011 personnes pour 100 000 par an, principalement au stade IV. La mortalité annuelle des CNEGC a doublé sur la période étudiée. Les courbes de survie des patients atteints de CNEGC avec un stade I à III sont similaires à celles des patients atteints de CBNPC. En revanche, les patients atteints de CNEGC de stade IV semblent se comporter comme des CPC, ce qui conforte les données de Derks et al (38).

Aux stades localisés et localement avancés, les CNEGC ont un pronostic comparable aux CBNPC, mais aux stades métastatiques, ils ont un profil évolutif et un pronostic qui les rapprochent des CPC. Il est difficile de savoir si cette évolution correspond à des différences biologiques entre les CNEGC et les autres types de cancers ou bien s'il s'agit de différences liées aux traitements utilisés.

3.1. Le bilan clinique pré-thérapeutique

Il ne présente pas de spécificité. Il s'applique en pratique courante aux pratiques diagnostiques, endoscopiques et radiologiques des carcinomes bronchiques non à petites cellules (cf. référentiel CBNPC).

- La réalisation d'une IRM cérébrale ou d'un scanner cérébral est recommandée.
- Dans les formes opérables, la réalisation d'une TEP est recommandée (50).
- L'utilisation de l'EBUS est possible pour le *staging* (51)

3.2. La classification clinique

Celle utilisée en pratique courante est la 8^{ème} classification T.N.M. (cf. Annexe 1).

3.3. Place des marqueurs tumoraux dans le bilan d'extension

Dans l'état actuel des connaissances, compte tenu des faibles sensibilités et spécificités des marqueurs sériques utilisables, ils ne peuvent influencer ni le bilan d'extension ni la décision thérapeutique initiale. La place des marqueurs tumoraux dans le CNEGC n'a pas été spécifiquement étudiée (52).

Ils n'ont aucune utilité en dehors d'essais cliniques prospectifs.

4. La prise en charge thérapeutique

Actuellement, il est difficile de définir un protocole thérapeutique pour les CNEGC compte tenu du peu de littérature sur le sujet. Le pronostic péjoratif est essentiellement lié, comme les CPC, à une maladie métastatique précoce. La plupart de ces études sont rétrospectives, toujours sur de petites séries de patients, le plus souvent chirurgicales, avec souvent une modification du diagnostic anatomo-pathologique en post-opératoire et une grande disparité des traitements reçus (néo-adjuvant, adjuvant, chimiothérapie type CBNPC ou CPC, radiothérapie...).

4.1. Place de la chirurgie

La plupart des études réalisées sur les CNEGC portent sur des patients opérés, tous stades confondus avec des taux de morbidité et mortalité correspondants à ceux des autres CBNPC. Les techniques de résection et curage sont classiques. Aucune étude n'a analysé le rôle propre de la chirurgie en prospectif dans les CNEGC.

En 2016 (53), puis en 2020 (54), Roesel *et al* ont analysé, de façon rétrospective, l'évolution de 251 patients atteints de CNEGC dans trois centres en Allemagne entre 2005 et 2017 et traités par chirurgie : la survie à 1 an était de 79,2%, à 3 ans de 48,6%, et à 5 ans de 38,8%, tous stades confondus. La survie à 5 ans était de 60,9% pour les stades I, 31% pour les stades II et 22,7% pour les stades III. Le taux de résection complète était de 97%, avec une faible mortalité péri opératoire (0,8% à 60 jours). L'invasion des vaisseaux lymphatiques semblait être un facteur pronostic significatif y compris en analyse multivariée ($p=0,031$).

Il semble admis de tous que la résection chirurgicale doit être proposée dans les formes résécables. La chirurgie doit respecter les recommandations habituelles de résecabilité des cancers bronchiques en privilégiant la lobectomie si elle est réalisable (56 % de survie à 5 ans pour 748 patients avec lobectomie curage versus 37% pour 263 patients traités par résection plus limitée (55).

Une autre série rétrospective (56) a analysé 425 patients atteints de CNEGC de stade T1N0M0 issus du registre national américain du cancer entre 2004 et 2016 : 253 (59,5%) patients ont reçu une lobectomie et 236 (55,5%) ont eu un curage d'au moins 4 ganglions. Les patients bénéficiant d'une lobectomie avaient une meilleure survie que ceux bénéficiant d'une résection sublobaire ($p < 0,001$), et ce quel que soit la taille de la tumeur. Le curage ganglionnaire d'au moins 4 ganglions était également associé à une meilleure survie qu'un curage entre 1 et 3 ganglions ($p = 0,014$).

Plusieurs petites séries rétrospectives semblent confirmer cet apport de la chirurgie (57,58).

4.2. Radiosensibilité des CNEGC

Peu d'études spécifiques sur le traitement de CNEGC par radiothérapie seule et évaluation de la réponse sont retrouvées dans la littérature. Il s'agit souvent de patients ayant reçu des traitements combinés avec chimiothérapie et/ou chirurgie. Mazière *et al.*, dans une étude rétrospective de 26 patients opérés de CNEGC (18 retenus selon les critères OMS 1999) et traités par chirurgie et radiothérapie seule sans chimiothérapie pour les N2 ou T3, obtient une évolution défavorable rapide avec 13 évolutions métastatiques, dont 10 dans les 6 mois et une survie inférieure à celle des CBNPC de même stade (59). Le rôle de la radiothérapie dans le traitement des CNEGC est mal connu mais semble avoir un bénéfice (60,61).

Une étude prospective italienne a étudié le rôle spécifique de la radiothérapie adjuvante thoracique (60Gy en 10 fractions) et cérébrale prophylactique (25Gy en 10 fractions) après chimiothérapie par sels de platine étoposide chez 72 patients présentant un CNE (44 CPC et 28 CNEGC). Les 10 patients CNEGC qui ont reçu 6 cures et une radiothérapie thoracique ont une meilleure survie sans progression (12,5 vs 5 mois) et une meilleure survie globale (28,3 vs 5 mois, $p=0,004$). Concernant l'intérêt de l'IPC, il n'est pas possible de conclure du fait du faible nombre de patients concernés (4 CNEGC). En analyse globale de survie le bénéfice d'une radiothérapie complémentaire n'est statistiquement significatif que pour les stades III (33,4 vs 10,4mois, $p=0,06$) (62). Des résultats similaires avaient été décrits par Metro *et al* en 2016 sur une étude rétrospective de TNE de haut grade III et IV (63).

Plus récemment, en 2021(64), une étude a analysé rétrospectivement 1 523 cas de patients atteints de CNEGC de stade I à III traités entre 2004 et 2013. Les groupes de traitement étaient : pas de chirurgie, radiothérapie seule, chirurgie seule, chirurgie et radiothérapie. Dans les stades I et II, la radiothérapie était associée à une meilleure survie pour les patients qui n'avaient pas reçu de chirurgie mais pas pour les patients qui ont été opérés. En revanche, dans les stades III, la radiothérapie était associée avec une amélioration de survie dans le groupe chirurgical et le groupe non chirurgical. A noter qu'une des difficultés de ce type d'étude est que l'observance du traitement et les comorbidités des patients n'étaient pas connues : il est possible que les patients avec un meilleur pronostic reçoivent des traitements plus agressifs comme la radiothérapie et la chirurgie.

Concernant le type de radiothérapie, une équipe a analysé rétrospectivement la base de données américaine des cancers pour extraire 754 patients atteints de CNEGC classés T1-2N0, dont 238 soit 32% ont été traité par radiothérapie stéréotaxique et 516 par radiothérapie conventionnelle. Après utilisation d'un score de propension, la médiane de survie était de 34,7 mois pour les patients traités par stéréotaxie (vs 23,7 mois pour la radiothérapie conventionnelle, $p = 0,02$) (65).

4.3. Quel type de Chimiothérapie ?

La question du type de chimiothérapie la plus adaptée pour les CNEGC reste controversée : la chimiothérapie la plus adaptée est pour certains une chimiothérapie de "type CBNPC" et pour d'autres une chimiothérapie de "type CPC".

Rossi a présenté les résultats d'une étude rétrospective de 74 patients atteints de CNEGC pur ou combiné qui ont tous eu une résection chirurgicale complète. Une chimiothérapie adjuvante était réalisée, associée ou non à une radiothérapie. Les patients ont reçu soit une association de cisplatine-étoposide soit une association de cisplatine avec gemcitabine, vinorelbine ou docétaxel. La survie globale à 5 ans est de 27,6% (celle des stades I de 33% seulement). La médiane de survie est de 42 mois pour ceux ayant reçu l'association cisplatine-étoposide et de 11 mois pour ceux ayant reçu une association de "type CBNPC" ($p<0,0001$) ; La différence était surtout significative pour les stades I et II. Les auteurs concluent qu'une chimiothérapie adjuvante de "type petites cellules" à base de sels de platine et étoposide est intéressante dans les CNEGC (66–69) .

Plusieurs autres études ont analysé l'efficacité de différents agents dans le traitement de CNEGC.

Le pemetrexed donne un faible taux de réponse (70–73).

Les taxanes et l'irinotécan semblent plus actifs comme pour les CPC (74,75). Les résultats de Derks *et al.* mettent en avant l'efficacité potentielle de la gemcitabine. Il s'agit d'une étude rétrospective à partir du registre de cancer Néerlandais de 2003 à 2012, avec relecture anatomo-pathologique, sur 128 cas de CNEGC. 46% des patients ont

reçus une chimiothérapie de type « CBNPC » (sels de platine-gemcitabine (76%), paclitaxel, docetaxel, vinorelbine), 16% ont reçu sels de platine-pemetrexed et 38% ont reçu un traitement de type « CPC » avec sels de platine-étoposide. La médiane de survie globale est de 8,5 mois pour le groupe « CBNPC » : 7,8 mois pour gemcitabine, 5,9 mois pour pemetrexed et 6,7 mois pour le groupe « CPC »(73). Sur la même population, ils ont étudié l'impact de l'existence d'un gène *RB1* muté ou sauvage et l'expression de la protéine *RB1* sur la survie et la survie sans progression selon les types de chimiothérapies administrées. Il ressort que les patients porteur du gène *RB1* sauvage ou exprimant la protéine *RB1* ont un bénéfice en SSP et en survie globale à être traités par chimiothérapie de type « CBNPC » avec gemcitabine ou taxanes, mais il n'y pas de différence pour ceux qui sont « mutés *RB1* » ou qui n'expriment pas la protéine (38).

Les séries sont limitées, avec une grande disparité des traitements reçus par les patients analysés mais la tendance confirme une chimio-sensibilité, plutôt pour les drogues de type petites cellules avec une moins bonne réponse (22).

Recommandation

L'utilisation d'une chimiothérapie à base de sels de platine et d'étoposide est recommandée en première ligne.

Le pemetrexed n'est pas recommandé.

OPTION : Une analyse de biologie moléculaire (incluant au moins *KRAS/STK11/KEAP1*) semble intéressante pour optimiser la prise en charge de ces patients. De même, le statut *RB1* par immunohistochimie pourrait être utile dans ce cas.

OPTION : Chimiothérapie de type CBNPC (platine + taxanes ou gemcitabine) notamment en cas de conservation d'activité du gène *RB1* dans la tumeur (ou présence de mutations *KRAS* et/ou *STK11* et/ou *KEAP1*).

4.4. Intérêt du traitement adjuvant (ou néo-adjuvant) dans les stades résécables

Plusieurs études semblent en faveur d'un traitement "péri-opératoire" avec de la chimiothérapie +/- radiothérapie pour une amélioration de la survie, surtout dans les stades I-II.

En 2003, Zacharias a réalisé une analyse rétrospective de 21 patients de stade I, II ou III avec CNEGC tous opérés, la survie à 5 ans est de 88% pour les stades I et 28% pour les autres stades. Il paraît favorable à la réalisation d'une chimiothérapie adjuvante dans les stades précoces (76). Veronesi a réalisé une étude de 144 patients opérés, 50% stade I, 20% stade II, 28% stade III qui ont reçu de la chimiothérapie d'induction (21 patients) ou post-opératoire (24 patients). La survie à 5 ans est de 42,5% (52% stade I et 59% stade II, 20% stade III) (p=0,001) avec une nette tendance en faveur d'un traitement de chimiothérapie associé à la chirurgie par rapport à l'absence de traitement péri-opératoire chez les patients de stade I (p=0,0077) (77). La même année Iyoda publiait la seule étude prospective réalisée dans laquelle 15 patients CNEGC de stade I opérés ont reçu 2 cycles de chimiothérapie adjuvante (cisplatine-étoposide) avec un gain significatif de survie par rapport au bras contrôle sans chimiothérapie (67). Plus tard, Iyoda a repris l'analyse de 335 patients opérés d'un CBNPC de stade IA (classification 2009), en individualisant 11 CNEGC et conclut après analyse uni- et multivariée que le pronostic des CNEGC est plus sombre que les autres CBNPC et qu'il est nécessaire de réaliser, dans ce groupe histologique, un traitement complémentaire à la chirurgie y compris pour les stades IA (46).

Plusieurs autres études venant après ces premières publications sur le sujet confirment la tendance en faveur de la chimiothérapie adjuvante à base de sels de platine (associée à étoposide, irinotécan ou une autre molécule) (78–80). En 2016, Kujtan *et al*, à partir d'une analyse rétrospective sur un registre du cancer, souligne le gain en survie à 5 ans, statistiquement significatif d'un traitement adjuvant à partir des stades IB et plus (81). En 2017, deux autres études allaient dans ce sens également(82,83). En 2018, Kujitan *et al*, a repris son étude tirée du registre du cancer américain et ciblé l'analyse sur l'impact de la chimiothérapie adjuvante sur 1232 patients

porteurs de CNEGC de stade IA et IB dont 77,3% ont été traités par chirurgie seule et 22,7% ont reçu chirurgie et chimiothérapie. Il s'agit d'une analyse rétrospective, sans relecture anatomopathologique et le type de chimiothérapie réalisée n'est pas disponible. Le taux de survie à 5 ans en analyse univariée est en faveur de la chimiothérapie adjuvante (64,5% vs 48,4%). Ce meilleur taux de survie à 5 ans pour la chimiothérapie adjuvante ressort en analyse stratifiée par stade dans les stades IA (119 patients traités par chimio / 591 patients sans chimio adjuvante) (59,4% vs 50,4%, $p=0,006$) et les stades IB (156 patients/355) (68,7 vs 44,7, $p<0,001$) (84).

Une étude de phase III multicentrique japonaise (ASCO 2020) a comparé la CT adjuvante à base de cisplatine-irinotecan vs cisplatine-étoposide chez des NNE ($n=221$) de haut grade réséquées (80% de stade I-II), dont 112 CNEGC. Le critère principal de jugement était initialement la survie globale mais a été modifié en cours d'étude pour la survie sans rechute. Il n'y avait pas de supériorité du cisplatine-irinotecan sur le cisplatine-étoposide sur la survie sans rechute à 3 ans (65,4% pour cisplatine-étoposide vs 69% pour cisplatine-irinotecan) y compris dans l'analyse en sous-groupe pour les CNEGC ($HR= 1,076$, $p = 0,61$). Les données de la survie à 5 ans ne sont pas encore disponibles (85).

Compte tenu de la rareté de ces tumeurs, il n'y a pas de série prospective de taille adéquate pour proposer des thérapeutiques validées avec niveau de preuve suffisant pour les tumeurs classées pN1, pN2 et pN3. Toutefois, les travaux rétrospectifs présentés ci-dessus, et le profil évolutif proche des CPC, incitent à la proposition d'une thérapeutique adjuvante à partir des stades IB (69,81–83,86,87).

Dans ces conditions, les auteurs de ce document conseillent que chaque dossier soit discuté en RCP avec si possible avis d'expert.

Recommandations : CNEGC de stades IA à IIIA résécables

Pour les stades I, II, IIIA résécables :

- La preuve anatomopathologique du caractère endocrine doit être formelle,
- La réalisation d'une TEP et d'une imagerie cérébrale est nécessaire pour le *staging exact*,
- La résection chirurgicale doit être proposée dans les stades I et II,
- Une chimiothérapie adjuvante doit être proposée pour les stades IB, II et IIIA : 4 cycles à base de sels de platine et étoposide, si l'état du patient le permet.

Recommandations : CNEGC de stades IIIA non résécables et IIIB/C

- Pour les stades IIIA non résécables, IIIB et IIIC, le traitement combiné par chimiothérapie (sels de Platine étoposide) et radiothérapie concomitante ou séquentielle d'au moins 60 Gy (en fonction de la masse tumorale et de l'état clinique du patient) est recommandé.
- Il n'y a pas de donnée en faveur d'une immunothérapie adjuvante dans cette situation.

4.5. Traitement des stades métastatiques :

4.5.1 Traitement de première ligne :

A la lecture des études citées au paragraphe 4-2 sur la chimio-sensibilité des CNEGC, la chimiothérapie est recommandée dans le traitement des CNEGC.

En 2013, deux études ont évalué l'intérêt d'une chimiothérapie dans des stades non résécables. Une étude multicentrique et prospective, conduite par le GFPC sur 42 patients, valide la tolérance et l'efficacité de la chimiothérapie avec cisplatine-étoposide dans les CNEGC (28).

Une autre étude faite par l'équipe de Niho évalue une chimiothérapie par sels de platine et irinotécan chez 44 patients de stade IIIB ou IV dont 33 CNEGC avec taux de réponse de 46,7% (75). Une étude prospective multicentrique allemande a été publiée en 2017, à propos de 49 patients CNEGC de stade IV sur 10 centres, et traités en 1^{ère} ligne par carboplatine-paclitaxel x 4/ 3sem + éverolimus 5mg/j en continu et en maintenance jusqu'à progression. Le taux de réponse était de 45%. La médiane de SSP était de 3 mois et la médiane de survie globale de 9,9 mois (88).

Comme mentionné ci-dessus, l'équipe de Derks a repris 148 patients atteints de CNEGC qui avaient eu une analyse moléculaire par NGS (38). Les patients avec un gène *RB1* sauvage (type CBNPC) et qui ont été traités avec une chimiothérapie de type CBNPC par sels de platine et gemcitabine/taxane avaient une survie significativement plus longue (9,6 mois) que ceux traités par une chimiothérapie de type CPC à base de sels de platine et étoposide (5,8 mois ; $p = 0,026$). Cependant, la comparaison de l'ensemble des patients ne retrouvait pas d'interaction significative entre le statut mutationnel *RB1* et le traitement par chimiothérapie ($p=0,35$).

Recommandation : Stades métastatiques / 1^{ère} ligne

La chimiothérapie de 1^{ère} ligne des stades métastatiques doit être à base de sels de platine avec des arguments pour une association « de type petites cellules » avec étoposide (22,86,89).

Il n'y a pas de données en faveur de l'ajout d'une immunothérapie dans cette indication.

OPTION : La chimiothérapie à base de sels de platine-taxane ou gemcitabine peut néanmoins être une alternative, notamment en cas de conservation de l'activité du gène *RB1* dans la tumeur ou présence de mutations *KRAS / STK11* (34,38,73).

OPTION : Une analyse de biologie moléculaire (incluant au moins *KEAP1/KRAS/STK11*) semble intéressante pour optimiser la prise en charge de ces patients. De même, le statut *RB1* par immunohistochimie pourrait être utile dans ce cas.

4.5.2 Traitement de 2^{ème} ligne :

Concernant la chimiothérapie, une étude rétrospective a porté sur 18 patients ayant reçu en première ligne un traitement à base de sels de platine et traités en 2^{ème} ligne (72%) ou plus (28%) par amrubicine avec taux de réponse de 27,7% (90,91).

Concernant l'immunothérapie, comme mentionné ci-dessus, l'expression du PDL1 sur les CNEGC est variable, estimé à 10 à 25% environ. Plusieurs cas cliniques ont été rapportés de CNEGC traités par immunothérapie, avec quelques succès(92,93). Récemment, une étude multicentrique rétrospective (94) a analysé 125 cas de CNEGC métastatiques, dont 41 ont été traités par immunothérapie et 84 non traités par immunothérapie. La survie médiane était deux fois plus importante dans le groupe qui a reçu de l'immunothérapie (12,4 mois vs 6 mois, $p=0,02$). Plus récemment, les résultats de l'étude NIPINEC

ont récemment été rapportés à l'ESMO 2021¹. Il s'agit d'une étude de phase 2 comparant nivolumab+ ipilimumab versus nivolumab en ≥ L2 chez 185 patients atteints de CNE pulmonaires ou digestifs (dont N = 92 CNE pulmonaires). L'objectif principal était le taux de réponse objective à 8 semaines et a été atteint pour la combinaison nivolumab + ipilimumab avec un taux de réponse objective à 8 semaines de 14,9% avec (IC95% : 8,2%-24,2%) toutes CNE confondus, avec un signal plutôt favorable dans le sous-groupe des CNEGC (taux de réponse objective à 8 semaines de 18,2% (IC95% : 8,2%-32,7%). L'objectif n'était pas atteint pour l'utilisation du nivolumab en monothérapie.

La 2^{ème} ligne doit être discutée suivant les traitements reçus, le PS, les toxicités du traitement de 1^{ère} ligne et peut comporter les traitements de 2^{ème} ligne des CBNPC (hors pemetrexed).

Il faut privilégier l'inclusion dans un essai thérapeutique.

Recommandation : Stades Métastatique / 2^{ème} ligne

L'indication d'un traitement de 2^{ème} ligne doit être discutée au cas par cas en RCP et peut comporter les traitements de 2^{ème} ligne des CBNPC.

Il ne faut pas utiliser le pemetrexed dans cette indication.

L'inclusion dans les essais thérapeutique doit être privilégiée.

→ Arbre décisionnel de prise en charge thérapeutique des CNEGC (**Figure 2**).

¹ Walter T *et al.* Nivolumab (nivo) ± Ipilimumab (ipi) in pre-treated Patients With Advanced, Refractory Pulmonary or Gastroenteropancreatic Poorly Differentiated Neuroendocrine Tumors (NECs) (GCO-001 NIPINEC). ESMO 2021.*LBA41.

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

1. Introduction

Les tumeurs carcinoïdes NOS, les carcinoïdes typiques (CT) et les carcinoïdes atypiques (CA) sont des tumeurs rares qui représentent 1 à 2% de toutes les tumeurs bronchiques primitives et environ 25% de toutes les tumeurs neuroendocrines (y compris les extra pulmonaires). Les carcinoïdes sont des TNE bien différenciées de bas grade G1 (CT), ou de grade intermédiaire G2 (CA). Il s'agit pourtant de tumeurs malignes en raison de leur agressivité locale et de leur potentiel métastatique. Les CT représentent environ 80% à 90% de l'ensemble des tumeurs carcinoïdes dans les séries chirurgicales publiées (95).

Leur prévalence est croissante depuis de nombreuses années, possiblement favorisée par l'augmentation de l'utilisation des scanners thoraciques, la sensibilisation des radiologues et pneumologues, et peut-être liée à une authentique augmentation d'incidence (21,96).

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

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

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

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

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

Plus de 80% des carcinoïdes pulmonaires sont découverts à un stade précoce, stade I ou II (Yoon JY JTO 2019).

Au stade métastatique, la survie à 5 ans des tumeurs carcinoïdes NOS est de 60%. Un PS 0-1, une fixation sur l'imagerie des récepteurs à la somatostatine, un taux de chromogranine A sanguin faible et un index mitotique faible sont des facteurs de bon pronostic au stade métastatique (97).

Comme l'a révélé l'enquête française sur la prise en charge des tumeurs carcinoïdes thoraciques (étude ENCART 2018-2019), la connaissance par la communauté médicale française des recommandations diagnostiques et thérapeutiques reste très hétérogène et insuffisante (98).

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

2. Le diagnostic anatomopathologique

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

Basée uniquement sur des critères histologiques, la distinction entre CT et CA ne peut se faire avec certitude que sur la pièce opératoire de la tumeur primitive. Elle est beaucoup plus hasardeuse sur de simples biopsies bronchiques et a fortiori sur du matériel cytologique. C'est la raison pour laquelle le terme "tumeur carcinoïde NOS" a été introduit dans la nouvelle classification OMS 2021, afin de nommer une tumeur carcinoïde à partir de petites biopsies ou en cas de tumeur carcinoïde métastatique. L'index mitotique, la présence/absence de nécrose et l'index Ki-67 doivent néanmoins être décrits pour ces tumeurs métastatiques.

L'utilisation de l'**index de prolifération Ki-67**, validée en routine pour la classification des TNE digestives, n'est actuellement pas indispensable pour distinguer les CT des CA, mais il peut être utile pour les différencier des NNE de haut grade (CNEGC et CPC) sur des fragments biopsiques de petite taille. L'OMS propose, sur avis d'expert, de retenir en général un seuil d'index de prolifération Ki-67 inférieur à 5 % dans les CT et inférieur à 30% dans les CA (1).

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

En **immunohistochimie**, les carcinoïdes expriment les cytokératines, comme les autres tumeurs épithéliales bronchiques. Les marqueurs neuroendocrines sont présents dans tous les carcinoïdes. Les plus utilisés pour le diagnostic sont la chromogranine A, la synaptophysine, ainsi que NCAM/CD 56, exprimé par tous les carcinoïdes, alors qu'il ne l'est pas dans les adénocarcinomes papillaires et les hémangiomes sclérosants qui peuvent présenter des difficultés de diagnostic différentiel. En revanche, le *Thyroid Transcription Factor 1* (TTF1) est nettement moins fréquemment exprimé par les tumeurs carcinoïdes (souvent positif en cas de tumeur périphérique, souvent négatif en cas de tumeur centrale), que par les CNEGC et les CPC (99). Il semble également que les tumeurs carcinoïdes bronchiques n'expriment pas (11) ou rarement (100) le PD-L1.

La présence d'une dissémination aérogène (ou STAS pour *Spread Through Air Spaces*) est corrélée à un haut grade, un Ki67 élevé, une angioinvasion et un statut N+ (ces critères histologiques devant figurer dans un compte rendu de résection) (101,102). La valeur pronostique de marqueurs comme le CD44, OTP (marquage nucléaire) (103) ou encore de Ki67 est à confirmer (104).

La recherche de MGMT (méthyl-guanine methyl transférase) en immunohistochimie sur la tumeur pourrait aider à la détermination de la stratégie thérapeutique dans l'avenir (la surexpression est un facteur de moindre réponse aux alkylants en cancérologie neurologique). L'analyse de la méthylation du gène semblerait plus pertinente dans les TNE digestives (la méthylation de MGMT pourrait être un facteur prédictif de réponse aux alkylants) (105). Une étude de type PHRC incluant les tumeurs carcinoïdes bronchiques est maintenant close aux inclusions (MGMT-NET) pour confirmer ou non l'intérêt de la méthylation de MGMT dans la prédiction à la réponse des alkylants (NCT03217097). Ses résultats sont attendus pour l'ESMO 2022.

L'analyse en **biologie moléculaire** des tumeurs carcinoïdes retrouve une charge mutationnelle bien plus faible (<1Mut/Mb) (106) que dans les CNEGC et les CPC. Sur le plan qualitatif, l'altération des gènes impliqués dans le remodelage de la chromatine et la méthylation des histones tels que *MEN1*, *PSIP1* ou *ARID1A* est un évènement fréquent dans les carcinoïdes (107), alors que les altérations intéressant *P53* ou *RB1* sont surtout retrouvées dans les CPC et celles de *STK11/KEAP1/KRAS* dans certains CNEGC (33,108). Il semble également que les CA constituent un groupe hybride, avec certains sous-groupes présentant des altérations similaires à celles observées dans les CNEGC (17). Enfin, pour ce qui concerne les cibles activables, à notre connaissance aucune mutation activatrice d'EGFR n'a été décrite dans les carcinoïdes.

Enfin, plusieurs cas de tumeurs carcinoïdes pulmonaires ayant la morphologie de tumeurs carcinoïdes mais de plus mauvais pronostic ont été décrits. Bien qu'ayant un aspect morphologique de carcinoïdes, ces tumeurs partagent des anomalies moléculaires communes avec les CNEGC (109). Ce sous-groupe a été nommé "supra-carcinoïde" par certains auteurs et pourrait se rapprocher du groupe des TNE digestives de grade 3. Il n'est néanmoins pas reconnu dans la dernière classification OMS 2021 des NNE pulmonaires (110). Rubino *et al* (111) ont étudié l'évolution de patients porteurs de tumeurs avec une morphologie de carcinoïde mais avec un Ki67>20% et/ou un index mitotique >10/2mm². Ce groupe représente 6% des tumeurs carcinoïdes bronchiques dans leur série rétrospective française bicentrique de 514 patients. Leur pronostic semble bien plus défavorable

que les autres carcinoïdes, mais peut-être meilleur que le CNEGC. Leur réponse aux traitements systémiques semblerait plus proche de celles des tumeurs carcinoïdes (meilleure réponse aux analogues de la somatostatine, à l'évérolimus et à la radiothérapie interne vectorisée) que celle des CNEGC, avec une inefficacité de l'association sels de platine-étoposide.

3. Présentation Radio-Clinique et Endoscopique

3.1 Clinique

3.1.1 Découverte

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

3.1.2 Syndrome sécrétoire : le syndrome carcinoïde

Le syndrome carcinoïde correspond à l'excès de production de sérotonine dans la circulation systémique (mais aussi d'amines vasoactives et prostaglandines). Il se rencontre en cas de métastases hépatiques ou lors de volumineuse tumeur bronchique primitive directement branchée sur la circulation systémique, c'est-à-dire dans toute situation où l'excès de production de sérotonine plasmatique ne peut pas être dégradé par le foie (effet de premier passage hépatique). Ses manifestations comportent l'association d'un flush localisé au visage et au cou et de diarrhées motrices, parfois associés à un bronchospasme (15%). Des douleurs abdominales, des palpitations, une tachycardie voire une chute tensionnelle peuvent être observées. Les syndromes carcinoïdes d'origine bronchique s'accompagnent plus fréquemment de larmolement et d'hyper sialorrhée que dans les TNE iléales. Ces manifestations sont soit spontanées soit le plus souvent provoquées (stress, absorption d'alcool, de certains aliments riches en tryptophane ou une anesthésie générale) et se compliquent une fois sur deux au fil du temps d'une atteinte cardiaque. Cette cardiopathie carcinoïde, le plus souvent droite, se manifeste sous la forme d'une insuffisance cardiaque droite à débit conservé par fibrose de la valve tricuspide associée ou non à une atteinte de la valve pulmonaire. Les seuls facteurs prédictifs connus de survenue de cœur carcinoïde sont l'existence d'un syndrome carcinoïde clinique ou d'un taux de 5HIAA >2N chez les patients asymptomatiques (112). Dans ces cas-là, le dépistage doit être réalisé de manière systématique à la prise en charge initiale puis annuellement par un échographiste expert.

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

L'association avec un syndrome carcinoïde est rare en cas de tumeur localisée (moins de 10% des cas), mais plus fréquente au stade métastatique puisqu'il concerne 38 % des patients dans la série française de 162 patients présentant une maladie métastatique publiée en 2019 et représente un facteur de mauvais pronostic (97,113). 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 24 heures.

3.1.3 Autres syndromes sécrétoires

L'association avec un syndrome de Cushing (sécrétion tumorale d'ACTH) ou une acromégalie (sécrétion tumorale de GHRH) est exceptionnelle (2% des TNE métastatiques). Le syndrome de Cushing doit être suspecté devant l'association d'une hyperglycémie inexpiquée avec une hypokaliémie souvent réfractaire associée(s) à la tumeur. Il nécessite la réalisation d'un dosage de cortisol libre sur urine de 24h, d'ACTH et une cortisolémie.

3.1.4 Contexte familial

Les tumeurs carcinoïdes bronchiques peuvent s'intégrer dans environ 3-5% des cas (114) à une Néoplasie Endocrinienne Multiple de Type 1 (NEM 1), maladie génétique autosomique dominante à pénétrance élevée liée à une mutation du gène *MEN1* situé sur le chromosome 11q13 (115) et qui associe par ordre de fréquence décroissante des adénomes des parathyroïdes (90% des patients), des TNE duodéno-pancréatiques (70 à 90%), des adénomes hypophysaires (20 à 40%) et des tumeurs des surrénales (10 à 70%). Un interrogatoire orienté sur les antécédents personnels et familiaux ainsi qu'une biologie minimale incluant une calcémie, un dosage sanguin de vitamine D et de PTH doit faire partie du bilan initial à la recherche d'une hyperparathyroïdie.

3.1.5 Chromogranine A (CgA)

Le dosage de la CgA a peu d'intérêt en pratique. Il peut être réalisé au bilan initial des carcinoïdes localement avancés/métastatiques comme marqueur pronostique, et comme marqueur précoce de réponse en cas de baisse à 1 mois d'un traitement antitumoral.

3.2 Imagerie

3.2.1 Scanner

L'aspect radiologique est celui d'une atelectasie en cas de localisation centrale, ou d'une masse périphérique unique, parfois calcifiée (10% des cas) et à contour bien défini, en cas de localisation périphérique. La présentation sous forme de nodules périphériques multiples est exceptionnelle, mais doit être connue (116). Dans ces situations, une NEM1 ou une DIPNECH doivent être recherchées avec une particulière attention. En cas de DIPNECH, une mosaïque perfusionnelle par trappage aérique peut être plus visible en coupes scannographiques expiratoires.

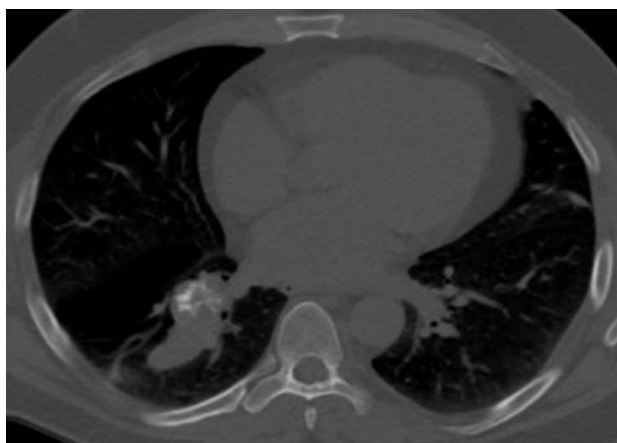


Figure 3 - Exemple Carcinoïde calcifié à l'imagerie tomodensitométrie.

La présentation sous formes de nodules périphériques multiples est exceptionnelle, mais doit être connue (116,117). Dans ces situations, une NEM1 ou une DIPNECH doivent être recherchées avec une attention particulière. En cas de DIPNECH, une mosaïque perfusionnelle par trappage aérique peut être plus visible en coupes scannographiques expiratoires.

La fréquence des métastases hépatiques nécessite la réalisation d'une imagerie hépatique, en coupes et injecté avec un temps artériel tardif, ou idéalement une IRM hépatique.

En cas de doute sur une atteinte cérébrale, osseuse ou hépatique, une IRM sera plus sensible pour confirmer le caractère métastatique.

Enfin, dans le cas de tumeurs carcinoïdes non résécables, la pente évolutive évaluée entre deux imageries identiques (TDM ou IRM) successives espacées de 2 à 4 mois, est un élément important dans la décision thérapeutique (118).

3.2.2 Imagerie des récepteurs à la somatostatine (IRS)

L'IRS a un intérêt pour compléter le bilan d'extension de certaines TNE métastatiques exprimant ces récepteurs. Elle possède aussi un rôle pronostique (meilleur en cas de fixation homogène des tumeurs). Elle constitue surtout un prérequis pour l'utilisation d'une radiothérapie interne vectorisée (théranostique).

La TEP DOTA-TOC (ou ⁶⁸Ga-DOTA-TOC) est une tomographie par émission de positons couplée aux analogues de somatostatine (ASM) marqués au gallium 68. Elle est devenue l'examen de référence pour l'étude de l'expression des récepteurs à la somatostatine des TNE (CT et CA).

L'octréoscan®, scintigraphie aux ASM (l'octréotide-indium 111), a initialement été utilisée pendant plus de 20 ans. C'est un examen plus contraignant (deux venues de patient du fait d'une acquisition précoce à 4h et tardive à 24-48h), à faible résolution spatiale (11-14mm) au prix d'une plus grande irradiation du patient par rapport à la TEP DOTA-TOC(119).

La TEP ⁶⁸Ga-DOTA-TOC a une sensibilité de l'ordre de 96% pour les CT et de 64% pour les CA supérieure à celle de l'octréoscan® (120), et son utilisation modifie la prise en charge thérapeutique des patients dans environ 30% des cas dans certaines études (121). Cette haute sensibilité est liée au faible seuil de résolution spatiale, proche de 4 à 5 mm(119). Plus pratique (une seule venue du patient) et moins irradiant, cet examen est donc devenu le gold standard de l'imagerie fonctionnelle des TNE métastatiques.

3.2.3 Imagerie TEP-FDG

L'affinité des carcinoïdes bronchiques pour le Fluorodésoxyglucose (FDG) est par contre faible avec une *Standard Uptake Value* (SUV) de 4 en moyenne et inconstante puisque la sensibilité de la TEP-FDG était évaluée récemment à 67% dans une série rétrospective de 97 patients (122). Cette affinité pourrait être proportionnelle au degré d'agressivité, ce qui expliquerait la négativité fréquente des TNE en PET-FDG et le mauvais pronostic des TNE digestives métastatiques PET-FDG positives (123). Ceci est également illustré par le fait que la sensibilité du PET-FDG est faible (33%) dans la détection de l'extension médiastinale des carcinoïdes intra-thoraciques (124) alors que, dans une population de 49 patients (125) présentant une tumeur carcinoïde bronchique métastatique composée majoritairement de CA, la sensibilité du PET-FDG était de 92%.

Pour toutes ces raisons, l'ESMO recommande la réalisation d'un TEP ⁶⁸Ga-DOTA-TOC en première intention pour le bilan d'extension initiale d'une TNE (118).

Une TEP-FDG pourra être considérée en deuxième intention, en cas de forte suspicion de dissémination et IRS négative, *a fortiori* s'il s'agit d'un CA.

3.2.4 Echographie cardiaque

Le cœur carcinoïde est une complication qui survient chez 50% des patients présentant un syndrome carcinoïde. Les signes cliniques sont souvent tardifs et non spécifiques : asthénie, dyspnée ou signes d'insuffisance ventriculaire droite, secondaires à l'atteinte des valves cardiaques essentiellement droites. La survenue d'un cœur carcinoïde est associée à une morbidité et une mortalité nettement accrue.

Un dépistage et un suivi systématique par échographie cardiaque annuelle doivent être réalisés en cas de syndrome carcinoïde et pour les patients métastatiques avec un taux de 5HIAA urinaire de 24h supérieur à 2 fois la normale. Le contrôle du syndrome sécrétoire est essentiel. En cas de cœur carcinoïde sévère, la chirurgie de remplacement valvulaire doit être discutée dans le cadre d'équipes spécialisées.

3.3 Endoscopie

En cas de tumeur centrale, l'aspect endoscopique classique est celle d'une tumeur framboisée, ou couleur chamois, souvent spontanément hémorragique ou saignant au moindre contact, ce qui doit rendre l'opérateur prudent vis-à-vis du risque hémorragique. En effet, ces tumeurs sont caractérisées par leur hyper-vascularisation. Quoique classique, la dangerosité de la réalisation des biopsies bronchiques est toutefois controversée dans la littérature. Dans une revue rétrospective de 587 biopsies bronchiques réalisées par voie endoscopique, seuls 15 patients (2,6%) ont présenté une hémorragie significative, nécessitant dans 4 cas (0,7%) la réalisation d'une

thoracotomie pour hémorragie incontrôlable (126), alors que dans une autre série de moindre ampleur, aucun accident hémorragique significatif n'a été constaté après réalisation de biopsies bronchiques (95). Enfin, l'épithélium de surface est le plus souvent conservé, ce qui explique le caractère non conclusif des brossages ou de la cytologie d'aspiration. La fibroscopie bronchique pourra être complétée par une écho-endoscopie, bien que l'intérêt de cette technique n'ait pas été spécifiquement évaluée dans les carcinoïdes, pour préciser la réalité d'une extension ganglionnaire médiastinale.

Un geste de désobstruction tumorale par bronchoscopie rigide est parfois nécessaire avant le geste de résection chirurgicale curatif en cas d'obstruction proximale avec destruction et infection du parenchyme sous-jacent(127). Dans 30 à 50 % des cas, la tumeur a une présentation périphérique, inaccessible à l'endoscopie. Dans ces situations, le diagnostic peut être réalisé par ponction transpariétale ou plus fréquemment, par thoracotomie exploratrice.

Le caractère typique du carcinoïde ne peut être formellement conclu que sur la résection complète de la tumeur. Les biopsies bronchiques étant de trop faible taille pour être représentatives, l'expression tumeur carcinoïde NOS doit donc être utilisée dans ce cas.

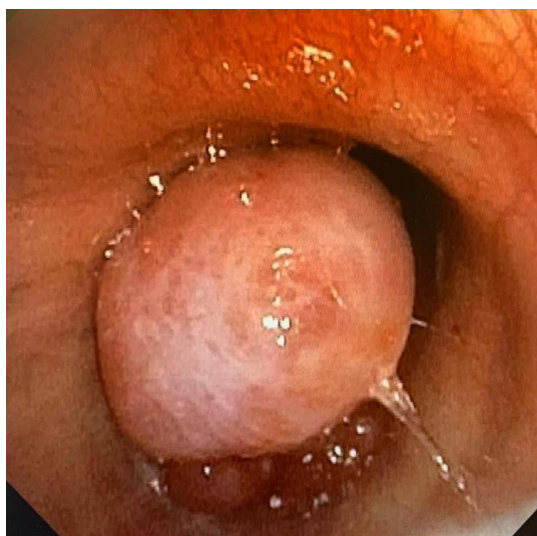


Figure 4 - Exemple tumeur carcinoïde bronche souche droite révélé par un pseudo asthme :

Recommandations pour le bilan diagnostique d'une tumeur carcinoïde

- L'interrogatoire à la recherche d'une NEM1 doit être réalisé (antécédents personnels et familiaux de NNE parathyroïdienne, pancréatique, hypophysaire...) en complément d'un bilan biologique minimum (calcémie ionisée, PTH, vitamine D) et doit déboucher en cas de doute sur un avis spécialisé.
- En cas de nodules et micronodules pulmonaires multiples, de trouble ventilatoire obstructif ou mixte, de toux chronique, de mosaïque perfusionnelle avec trappage aérique, une DIPNECH doit être évoquée.
- Les syndromes endocriniens doivent être recherchés à l'interrogatoire (syndrome carcinoïde, Cushing, acromégalie). En cas de suspicion clinique de syndrome carcinoïde, ou devant une maladie métastatique, un dosage des 5HIAA urinaires sur 24 heures doit être réalisé. Un syndrome de Cushing doit être suspecté devant l'existence d'une hyperglycémie et/ou d'une hypokaliémie.
- Le contrôle du syndrome carcinoïde par des analogues de somatostatine doit précéder tout geste d'anesthésie générale.
- Lors de la fibroscopie, les experts recommandent la prudence lors de la réalisation des biopsies sur ces tumeurs hyper-vasculaires.
- Un scanner thoracique et abdominal avec un temps artériel tardif est recommandé comme bilan d'extension minimal pour toutes les tumeurs carcinoïdes.
- Une attention particulière doit être apportée à la détection des sites secondaires hépatiques et osseux. En cas de suspicion de lésion hépatique ou de site métastatique extra hépatique prouvé, la réalisation d'une IRM hépatique, plus sensible que le scanner, est recommandée.
- La TEP ⁶⁸Ga-DOTA-TOC est l'imagerie nucléaire de référence du bilan d'extension. La TEP-FDG est préconisée en deuxième intention en cas de forte suspicion de dissémination, d'IRS négative, et/ou de CA. La disponibilité de la TEP⁶⁸Ga-DOTA-TOC ne doit cependant pas retarder la prise en charge en cas de lésion résecable.
- L'IRM cérébrale ou osseuse n'est recommandée qu'en cas de signe d'appel clinique.
- En cas de syndrome carcinoïde ou de 5HIAA>2N, une échographie cardiaque orientée (atteinte valvulaire tricuspide et pulmonaire) doit être réalisée en centre expert.

4. Traitement des maladies locales et localement avancées

La chirurgie est la pierre angulaire du traitement des tumeurs carcinoïdes bronchiques, et en représente le seul traitement curatif. Elle peut être précédée d'une endoscopie interventionnelle, en cas d'atteinte des gros troncs bronchiques pour lever l'atélectasie sous sténotique et préciser la localisation du pied d'implantation, ce qui permet d'optimiser la réalisation d'une chirurgie d'épargne parenchymateuse (127). Ce geste ne doit pas dispenser de la réalisation d'une chirurgie à visée carcinologique associée à un curage médiastinal soigneux.

L'extension au moment du diagnostic diffère de façon sensible selon qu'il s'agit d'un CT ou d'un CA. Dans une série de 142 patients (95), 10% des CT présentaient une atteinte ganglionnaire N1, 3% étaient N2 au diagnostic, aucun ne présentait une atteinte N3, et 1,5% présentaient des métastases hépatiques d'emblée. Ces chiffres étaient sensiblement supérieurs pour les CA, avec respectivement 29% de N1, 14% de N2 et de N3, et 4% de localisation à distance (foie, cerveau), au diagnostic. Plus récemment, l'analyse d'une série rétrospective de plus de 3000 patients provenant d'une base de données nord-américaine pour lesquels on disposait d'un curage ganglionnaire de bonne qualité (au moins 10 ganglions prélevés) retrouvait 17% d'atteinte N+ pour les CT et 45% d'atteinte N+ pour les CA (128).

En cas de CT intéressant les gros troncs bronchiques, la chirurgie d'épargne pulmonaire (résection réimplantation ou *sleeve resection* pour les anglo-saxons) doit être préférée à la chirurgie classique puisqu'elle donne des résultats similaires en termes de contrôle local et de survie (129). Elle doit systématiquement être complétée par un curage ganglionnaire médiastinal. Les résections anatomiques avec curage sont recommandées, comme pour les CBNPC. En cas de CT périphérique de petite taille, la réalisation d'une résection limitée (segmentectomie) associée à un curage médiastinal semble donner des résultats non inférieurs à ceux de la lobectomie (130).

Les CA ont le même potentiel d'agressivité locorégionale que les CBNPC (131). La prise en charge chirurgicale sera donc la même que pour les CBNPC, incluant donc au minimum, et en l'absence de contre-indication, une lobectomie associée à un curage ganglionnaire médiastinal, dont les modalités ont été définies dans le chapitre consacré aux CBNPC.

Enfin, la réalisation d'une endoscopie interventionnelle représente une alternative à la chirurgie en cas de contre-indication chirurgicale ou d'exérèse parenchymateuse disproportionnée (132).

On dispose de très peu de données concernant la radiosensibilité des carcinoïdes, puisque seules deux séries de patients portant sur de faibles effectifs traités par radiothérapie stéréotaxique ont été publiées à l'heure actuelle. Singh et al ont récemment rapportés leur expérience et décrivent un taux de contrôle local de 80% avec un recul médian de 25 mois chez 10 patients inopérables (133).

Compte tenu de la rareté de ces tumeurs il n'y a aucune étude prospective publiée concernant la réalisation d'un traitement adjuvant à la chirurgie dans les carcinoïdes pulmonaires. Les seuls travaux publiés sont rétrospectifs, portent sur de faibles effectifs, et ne montrent pas de signal d'efficacité d'un traitement adjuvant qu'il s'agisse de chimiothérapie ou de radiothérapie. La plus récente d'entre elles a porté sur une extraction de base de données intéressant 533 carcinoïdes atypiques de stade I/II et 129 de stade III soit observés, soit bénéficiant d'un traitement adjuvant (par radio ou chimiothérapie) pour une minorité d'entre eux (134). Il n'a pas été constaté de gain de survie chez les patients bénéficiant d'un traitement adjuvant et ce quel que soit le stade. Malgré la publication récente des référentiels ESMO en 2021 (118) qui évoquent la possibilité de discuter d'un traitement (chimio +/- RT) en RCP en cas de haut risque de rechute (CA N2), il n'y a toujours pas de nouvelle donnée factuelle qui le prouve(135). Il n'y a donc actuellement aucun argument dans la littérature pour proposer un traitement adjuvant après résection complète pour un carcinoïde opéré et ce quel que soit le pN. L'attitude standard proposée dans ce référentiel après résection complète reste donc la surveillance quel que soit le pN. Il faut enfin signaler que l'INCa recommande que les dossiers de toute TNE soit discutée/enregistrée en RCP RENATEN, ce qui permettra d'établir un registre des patients pN2/pN3.

5. Modalités de surveillance post-opératoire des formes locales et localement avancées

La probabilité de récurrence après chirurgie est de l'ordre de 5 % pour les CT et supérieur à 20 % pour les CA (136). Les deux facteurs prédictifs de récurrence identifiés sont le sous-type histologique (CA) et l'existence d'une extension ganglionnaire sur la pièce opératoire. Il n'y a actuellement aucune étude prospective publiée concernant les modalités de récurrence de ces tumeurs, ainsi que les modalités de surveillance post-opératoire. Dans un travail publié en 2013, l'équipe du *Mémorial Sloan-Kettering Cancer Center* (137) a étudié de manière rétrospective les modalités de récurrence d'une cohorte de 337 patients opérés d'un carcinoïde bronchique dans leur institution entre 1993 et 2010, et surveillés par scanner thoracique tous les 6 à 12 mois, avec un suivi médian de 3,5 ans. 26% des patients présentant un CA, et 3% des CT ont présenté une récurrence. Seuls 2% des patients (6/268) présentant un CT N0 ont présenté une récurrence uniquement sur un mode métastatique (foie 57%, puis os 22%). Le délai médian de récurrence est de 22 mois pour les CA, contre 50 mois pour les CT, 24% des patients récidivant plus de 6 ans après le geste chirurgical. Enfin, 33% des récurrences se sont révélées sur un mode symptomatique, 38% ont été détectées par hasard, et seules 23% ont été détectées par le dépistage systématique par scanner thoracique seul traduisant sa faible rentabilité diagnostique. Il est toutefois probable que les chiffres de récurrence présentés dans cette étude soient sous évalués en raison d'une durée de suivi insuffisante puisque dans la série française de 162 patients présentant un carcinoïde pulmonaire métastatique publiée en 2019, l'intervalle libre sans récurrence après chirurgie était de 41 mois pour les formes métachrones avec des extrêmes allant de 2 à 224 mois (97). Ces constatations impliquent la nécessité d'un suivi prolongé après chirurgie (à vie pour certains) en particulier dans les situations à risque élevé de récurrence : CA, tumeurs de grande taille, et pN+.

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

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

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

-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 CT N0 n'est pas démontré et reste discuté. Il n'est pas recommandé de surveiller les patients opérés par des imageries TEP.

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

-Rythme de surveillance proposé dans le cadre du référentiel:

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

6. Traitement des maladies métastatiques

Les séries publiées de carcinoïdes métastatiques sont rares (97,125). Contrairement aux séries chirurgicales, elles comportent une majorité de CA. Les sites métastatiques sont par ordre de fréquence décroissante le foie, les os et le poumon. La fréquence réelle des métastases pulmonaires (difficiles à distinguer des carcinoïdes pulmonaires multiples) et cérébrales est discutée. La diversité des sites métastatiques doit être connue : peau, ovaire, thyroïde, péritoine, surrénale. Malgré le caractère métastatique de la maladie, le pronostic est bien meilleur que celui observé pour les autres cancers intra-thoraciques avec des taux de survie respectifs de 60% et de 25% à 5 et 10 ans, avec succession dans le temps de nombreuses lignes thérapeutiques, ce qui doit rendre particulièrement attentif à la toxicité des traitements (97).

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

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

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

Les recommandations édictées dans ce document émanent donc pour une large part de l'expérience des traitements des TNE digestives. Ces réserves faites, le traitement des tumeurs carcinoïdes métastatiques pulmonaires devra faire appel d'une part au contrôle du syndrome sécrétoire et d'autre part au contrôle de la maladie métastatique (125).

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

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

6.1 Le contrôle du syndrome sécrétoire

Le syndrome sécrétoire le plus fréquemment observé est le syndrome carcinoïde puisqu'il concerne 38% des patients au stade métastatique (97). Le syndrome carcinoïde doit être traité par les analogues de la somatostatine (ASM). **Son contrôle doit être un préalable à tout geste diagnostique invasif ou toute thérapeutique spécifique (chirurgie ou embolisation hépatique) de la maladie métastatique afin d'éviter la survenue d'une crise aiguë carcinoïdienne (flush intense, hypotension sévère ou HTA rebelle, arythmie, bronchospasme rebelle, insuffisance rénale).**

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

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

- Octréotide (Sandostatine®) LP à 10, 20 ou 30 mg L.P en une injection intramusculaire mensuelle.
- Lanréotide (Somatuline®) L.P à 60, 90, ou 120 mg LP en une injection sous-cutanée profonde mensuelle.
- Le pasireotide n'a pas d'AMM dans le traitement du syndrome carcinoïde.

La dose initiale recommandée (données ANSM 2018) pour le contrôle du syndrome carcinoïde est à adapter à la symptomatologie clinique.

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

Les autres options thérapeutiques envisageables en cas de syndrome carcinoïde réfractaire sont l'utilisation des traitements locaux-régionaux notamment les chémo-embolisations en particulier lors de métastases hépatiques exclusives ou prédominantes, voire la chirurgie de cyto-réduction (cf infra). L'interféron reste une option peu documentée mais prescrite dans cette indication (cf infra). Enfin la radiothérapie interne vectorisée (RIV) (cf infra) représente également une option potentielle mais elle n'est actuellement pas autorisée en France pour le traitement des carcinoïdes bronchiques (hors essais clinique).

Enfin, l'exceptionnel syndrome de cushing (2% des patients métastatiques (97) sera traité par des thérapeutiques dédiées sur avis spécialisé (kétokonazole, metyrapone...) pouvant aller jusqu'à la surrenalectomie bilatérale.

6.2 Les analogues de la somatostatine (ASM)

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

Néanmoins, leur profil de tolérance favorable, leur efficacité démontrée sur la SSP dans les TNE digestives et très probablement sur celles bronchiques, fait proposer leur utilisation en première intention chez des patients présentant une tumeur carcinoïde bronchique métastatique lentement progressive avec un faible index de prolifération. Les ASM ont un effet antiprolifératif à doses élevées essentiellement tumorostatique (40% de stabilisation tumorale chez des patients documentés progressifs lors de l'introduction des analogues), mais leur activité tumoricide est faible (réponse objective < 5%). Ils seraient plus efficaces en cas de maladie lentement évolutive, et en cas de faible masse tumorale (pas d'envahissement extra-hépatique) (138).

Dans les TNE digestives, deux études de phase III randomisées contre placebo (PROMID (139) pour l'octréotide 30 mg et CLARINET (140) pour le lanréotide 120 mg) ont démontré un gain en survie sans progression (SSP), avec des hazard ratio respectifs de 0,34 (14 versus 6 mois, $p=0,00007$) pour PROMID et de 0,47 (18 mois vs non atteinte, $p<0,001$) pour CLARINET. Il est important de noter que CLARINET s'adressait à des patients présentant des tumeurs digestives ou de primitifs inconnus, non fonctionnelles et présentant des index de prolifération faibles ($Ki-67 < 10\%$). Enfin, l'étude PROMID ciblait également, chez des patients peu ou pas symptomatiques, des maladies de faible volume tumoral et de bas grade. Dans les deux études, une population de bon pronostic était donc étudiée. A la suite de ces études, une extension d'AMM à titre antitumoral a été obtenue pour l'octréotide dans les tumeurs du tube digestif et pour le lanréotide dans toutes TNE digestives incluant le pancréas. **La dose recommandée dans le cadre de l'AMM à visée antitumorale est celle d'une injection mensuelle SC de Lanréotide LP 120 mg ou IM d'Octréotide LP 30 mg.**

Dans les TNE pulmonaires, les ASM semblent également être efficaces dans les carcinoïdes bronchiques métastatiques. Dans une série rétrospective de 61 patients présentant des carcinoïdes bronchiques métastatiques publiée en 2017, la SSP médiane était de 17 mois, significativement supérieure en cas de TNE fonctionnelle ou de croissance tumorale lente (141). Par ailleurs, l'étude LUNA publiée en 2017 (142) et qui s'intéressait exclusivement à des carcinoïdes intrathoraciques, apporte avec l'observation de 39% de SSP à 9 mois dans le bras pasiréotide seul, une confirmation de l'efficacité anti-tumorale des ASM dans les carcinoïdes bronchiques avancés. Malheureusement, l'étude SPINET, phase III randomisant le Lanréotide 120mg contre placebo pour des carcinoïdes bronchiques métastatiques a été stoppée prématurément par défaut d'inclusion. Elle confirme la tendance d'un effet antitumoral préférentiel pour les TNE de faible index de prolifération. Sur 77 patients randomisés, les SSP étaient de 21,9 mois pour les CT traités, de 14,1 mois pour les CA traités contre 13,6 mois pour le groupe placebo².

² - Horsch D. et al. Lanreotide autogel/depot (LAN) in patients with advanced bronchopulmonary (BP) neuroendocrine tumors (NETs): Results from the phase III SPINET study. ESMO 2021. Abstract 1096O.

Recommandations

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

6.3 Les thérapeutiques ciblées

6.3.1 Les inhibiteurs de mTOR

L'évérolimus a initialement démontré une activité anti-tumorale dans les TNE pancréatiques (RADIANT-3, évérolimus vs placebo, SSP 11,4 vs 5,4 mois, HR=0,35 p<0,001)(128). Une deuxième phase III (RADIANT-2) testant l'évérolimus a été consacrée aux TNE avancées de toutes origines avec antécédent ou syndrome carcinoïde actif au moment de l'inclusion. L'association évérolimus + octréotide comparé au bras de référence octréotide seul, a montré sa supériorité avec un gain de SSP significatif en relecture locale mais non en relecture centralisée (16,4 vs 11,3 mois, HR=0,77, p=0,026), sans gain de survie globale démontrée. On rappellera l'existence d'un cross over autorisé pour les maladies progressives sous octréotide seul (143). 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 (144). Une troisième étude prospective de phase III RADIANT-4 qui randomisait évérolimus *versus* placebo dans des tumeurs carcinoïdes avancées non fonctionnelles d'origine bronchique (30% des patients, n=90) et gastro-intestinales a retrouvé un gain significatif de SSP (objectif principal de l'essai) en faveur du bras évérolimus (11 mois vs 3,9, HR=0,48, p<0,00001)(145). Cette étude est la première à démontrer de manière objective l'efficacité d'une thérapeutique ciblée dans les carcinoïdes avancés d'origine bronchique. Une extension d'AMM de l'évérolimus pour ces patients a été obtenue en 2016.

Enfin, l'étude prospective LUNA de phase II randomisée non comparative s'intéressait exclusivement aux carcinoïdes intra-thoraciques (bronches + thymus, 124 patients inclus) et comportait trois bras (évérolimus/pasiréotide/évérolimus+pasiréotide) (146). Son objectif principal, en incluant à ce jour le plus grand effectif de tumeurs carcinoïdes bronchiques métastatiques dans un travail prospectif, était le pourcentage de patients en survie sans progression à 9 mois dans chacun des bras, l'hypothèse nulle étant de 20%. Cet objectif a été atteint dans les trois bras (pasiréotide 39%, évérolimus 33%, association 58%), avec une tendance en faveur de l'association (étude non comparative) qui devra être confirmée par des travaux ultérieurs. Le taux de contrôle de maladie est identique à 9 mois pour l'évérolimus et le pasiréotide. En raison de leur meilleure tolérance, on proposera donc préférentiellement les ASM en première ligne de traitement des carcinoïdes typiques et des carcinoïdes lentement progressif avec récepteurs positifs à la somatostatine.

6.3.2 Les antiangiogéniques

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

Dans les TNE pancréatiques, le sunitinib a démontré son activité anti-tumorale en doublant la SSP (11 vs 5,5 mois, HR 0,41, p=0,0001) par rapport au groupe placebo (147). Nous ne disposons pas de données sur l'activité anti-tumorale du sunitinib dans les TNE intestinales ni pulmonaires et son utilisation n'est donc pas recommandée dans ces deux dernières indications.

Dans les TNE pulmonaires, une étude de phase III multicentrique chinoise, uniquement en population Asiatique, SANET-ep (148) a démontré une efficacité sur la SSP du surufatinib (n=129) vs placebo (n=69) chez des patients présentant des TNE extra-pancréatiques (9,2 mois vs 3,8 mois, HR 0,33, p< 0,0001). Parmi ces patients, ceux atteints de tumeurs carcinoïdes bronchiques (9% dans le groupe surufatinib et 16% dans le groupe placebo) semblent tirer le même bénéfice que les autres du surufatinib. Le surufatinib n'est pas disponible en France.

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

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

Recommandations

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

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

6.4 La chimiothérapie

La streptozotocine (STZ) est le seul produit de chimiothérapie qui a une AMM dans les TNE pancréatiques (les TNE gastro-intestinales sont en revanche peu chimiosensibles) (149). L'association STZ/5FU est la plus utilisée avec l'abandon du schéma adriamycine-STZ. En revanche, il n'y a pas de données convaincantes pour supporter la STZ dans les carcinoïdes pulmonaires.

Le temozolomide seul ou en association avec la capecitabine (association CAPTEM) a également montré des signes d'activité dans les TNE pancréatiques, mais aussi dans les carcinoïdes bronchiques et son efficacité serait corrélée à l'activité de l'enzyme méthylguanine ortho methyltransferase (*MGMT*) (105,150,151). A ce titre, l'étude de phase II randomisée *MGMT-NET* (NCT03217097) est close aux inclusions en France (incluant les carcinoïdes bronchiques métastatiques). Cette étude, dont l'objectif principal est le taux de réponse à trois mois randomise soit une chimiothérapie par alkylants (temozolomide) soit une chimiothérapie à base d'oxaliplatine en fonction de la méthylation de *MGMT*.

Actuellement, en cas de tumeurs clairement évolutives, et sur la base d'études rétrospectives de phase II, les chimiothérapies préférentiellement proposées sont des associations comportant de l'oxaliplatine comme l'association gemcitabine-oxaliplatine (*GEMOX*) (152) 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 (153).

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

L'association de la chimiothérapie aux ASM est faisable mais la synergie d'action de ces deux molécules n'est pas démontrée. Dans un essai de phase II monobras prospectif multicentrique (*ATLANT*), l'association de Lanréotide Autogel 120mg/28j et de Témzolomide 250mg/j cinq jours consécutifs tous les 28 jours a été testée en continu sur 40 patients porteurs de CT ou CA pulmonaires (90%) ou du thymus, métastatiques prétraités. Le taux de contrôle de la maladie à 9 mois était de 35%. La SSP médiane était de 9,2 mois, avec une seule réponse partielle. Les effets secondaires étaient peu sévères mais fréquents : Nausées 52%, Vomissement 32%, Diarrhées 30%⁴.

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

⁴ Ferrola P. et al. Lanreotide autogel (LAN) and temozolomide (TMZ) combination therapy in progressive thoracic neuroendocrine tumours (TNETs): ATLANT study results. ESMO 2020. Abstract 1161MO

Recommandations

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

Du fait de son inefficacité (8% de réponse objective dans la série française (97)) et de sa toxicité, l'association cisplatine-etoposide ne doit pas être utilisée dans les carcinoïdes bronchiques métastatiques.

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

6.5 La radiothérapie interne vectorisée (RIV)

L'association d'octréotide marqué à l'Yttrium 90[90 Y-DOTA]-TOC a démontré son intérêt dans des TNE métastatiques de toutes origines avec obtention de réponse morphologique dans environ 30% des cas, au prix de toxicité hématologique et rénale (154,155).

Dans une étude de phase III randomisée publiée en 2017 (156), l'octréotate marqué au Lutétium[177 Lutetium-DOTA]-TOC (Luthatera®) a démontré son efficacité en augmentant de manière très significative la SSP des patients présentant une TNE G1-G2 avancée de l'intestin moyen progressive (8,3 mois vs SSP non atteinte, HR=0,209, p<0,0001) par comparaison à l'Octréotide 60 mg mensuel seul. Des résultats prometteurs de la RIV ont également été récemment observés dans deux séries homogènes de patients italiens porteurs de carcinoïdes bronchiques métastatiques. Dans la première série de 117 patients ou différents protocoles de RIV étaient utilisés, les SSP et SG observés étaient respectivement de 28 et 58 mois (157). Dans la deuxième série, l'utilisation du Luthatera® dans une population de 30 patients porteurs de carcinoïdes bronchiques métastatiques lourdement prétraités, retrouvait une SSP médiane de 20 mois pour l'ensemble de la population (15 mois pour les CA), sans toxicités hématologiques ou rénales significatives (158). 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 Luthatera® (159). A l'heure actuelle, et dans la mesure où le Luthatera® a obtenu une AMM dans les TNE gastropancréatiques, l'instauration d'une prescription de Luthatera® chez des patients souffrant de carcinoïdes bronchiques avancés n'est pas encore possible en France. Une demande de RTU est en cours, non encore disponible à l'heure de la rédaction de ce référentiel.

6.7 L'interféron alpha

L'interféron (IFN) Alpha (Introna®) utilisé à des doses variables (le traitement est en général débuté à 1,5 million d'unités 3 fois par semaine et augmenté jusqu'à 3 voire 5 millions d'unités 3 fois par semaine en fonction de la tolérance hématologique et hépatique) a également démontré une activité dans les tumeurs carcinoïdes métastatiques, avec un impact significatif en terme de réponse biologique mais plus marginal en terme de réponse tumorale avec des taux de réponse objective variant entre 10 et 20% en fonction des séries. Les résultats d'une étude de phase III qui randomisait IFN versus 5FU/STZ dans les TNE digestives non pancréatiques ont montré chez 62 patients inclus sur les 120 attendus, que la SSP (14,5 mois vs 5,5 mois) et la survie globale (44 mois vs 30 mois) sont en faveur du bras IFN mais la différence n'est pas statistiquement significative probablement en raison de la taille de l'effectif (160).

L'association interféron-ASM n'a pas fait l'objet de beaucoup d'études prospectives. Deux études ont permis de montrer que l'adjonction d'interféron en cas de syndrome sécrétoire résistant aux ASM permettait un contrôle des symptômes chez la majorité des patients sans toutefois démontrer d'activité anti-tumorale (161,162).

Enfin, plus récemment l'intérêt de l'Interféron Gamma a également été étudié dans cette indication, sans démonstration d'une efficacité anti-tumorale (163).

Recommandations

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

6.8 Inhibiteurs de points de contrôle de l'immunité

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

Les résultats du spartalizumab (Anti PD1, PDR001) ont été décrits sur une cohorte de 30 patients présentant des carcinoïdes bronchiques avancés et lourdement prétraités (50% des patients avaient reçu plus de trois lignes thérapeutiques) avec observation d'un taux de réponse objective de 16.7% et un contrôle de la maladie de 70%. Le taux de réponse semblait plus important en cas d'expression de PDL1>1%(164).

Dans l'essai KEYNOTE 028 utilisant le Pembrolizumab en monothérapie, 21% des 170 tumeurs carcinoïdes bronchiques typiques et atypiques avaient une surexpression PDL1>1%, permettant dans ce sous-groupe d'observer 3 réponses partielles (ORR 12%) dans une population lourdement pré traitée, avec une durée médiane de survie de 9,2mois(165).

En revanche, on n'observe aucune réponse sur 14 tumeurs carcinoïdes bronchique typiques ou atypiques PDL1- avec du Pembro en monothérapie dans l'essai KEYNOTE 158 (166).

L'utilisation du combo ipilimumab nivolumab dans l'essai prospectif CA209-538 semble prometteuse dans les carcinoïdes atypiques avec 3 réponses sur 9 tumeurs (33%) dont 2 remissions complètes et prolongées (167).

Un autre combo, dans l'essai de phase II (DUNE), évaluait l'intérêt du Durvalumab (1500mg/4semaines, 13 cycles) associé au Tremelimumab (75mg/4 semaines, 4 cycles) dans différents groupes de TNE, le taux de contrôle de la maladie observé à 9 mois pour des tumeurs carcinoïdes bronchiques typiques ou atypiques prétraités (n=27) était de 7,4%. La cohorte des carcinoïdes bronchiques était la seule dans laquelle le taux de positivité du PDL1 était corrélée au taux de réponse évaluée par irRECIST : 16% de taux de réponse évaluée par irRECIST si PDL1>1% versus 0% si PDL1<1% (p=0,033). Il n'y avait pas de signal de toxicités autres que celles connues habituellement⁵.

Recommandations

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

6.9 Le traitement locorégional des métastases ou du primitif

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

En cas de métastases hépatiques localisées à un lobe ou en cas de métastases hépatiques uniques (environ 10% des patients) ou localisées à quelques segments ou un lobe, une chirurgie à visée de résection complète doit être 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

⁵ Capdevila J. et al. A multi-cohort phase II study of durvalumab plus tremelimumab for the treatment of patients (pts) with advanced neuroendocrine neoplasms (NENs) of gastroenteropancreatic or lung origin: The DUNE trial (GETNE 1601). ESMO 2020. Abstract 11570.

travaux publiés (168–171) ont démontré l'efficacité de ces techniques, aussi bien pour ce qui concerne le contrôle du syndrome sécrétoire (80% des cas), que le contrôle tumoral (30 à 80% de réponse objective). La technique optimale d'embolisation (microsphères, (chimio)-embolisation, voir radioembolisation) n'est pas définie et probablement à discuter au cas par cas. La présence de radiologues interventionnels experts dans cette technique pour ces tumeurs est indispensable en discussion RCP.

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

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

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

Recommandations pour la prise en charge des tumeurs carcinoïdes bronchiques métastatiques

Prérequis indispensables :

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

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

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

L'HYPERPLASIE IDIOPATHIQUE DIFFUSE DES CELLULES NEUROENDOCRINES PULMONAIRES (DIPNECH)

1. Définition

Une hyperplasie des cellules neuroendocrines pulmonaires peut être observée soit de manière idiopathique (DIPNECH), soit secondaire (foyers infectieux, cancers, hypoxie chronique, pneumopathie interstitielle diffuse, exposition environnementale, et de nombreuses maladies pulmonaires chroniques) (8).

La DIPNECH est rare, l'histologie seule ne semble pas permettre de la différencier d'une hyperplasie de cellules neuroendocrines secondaire. C'est l'association de cette histologie aux caractéristiques cliniques, radiologiques, et fonctionnelles respiratoires du patient qui permet le diagnostic de DIPNECH. Une bronchiolite oblitérante constrictive est souvent décrite dans le cadre des DIPNECH symptomatiques. Elle semblerait correspondre aux conséquences inflammatoires de la prolifération cellulaire neuroendocrine. La biopsie pulmonaire chirurgicale est donc le prélèvement de référence pour décrire l'histologie.

2. Caractéristiques cliniques et fonctionnelles

Il s'agit le plus souvent de femmes (90% des cas), d'âge moyen (58 ans), non fumeuse, sans pathologie pulmonaire chronique.

Les symptômes respiratoires précèdent le diagnostic depuis longtemps (5 à 10 ans) : toux (71%) le plus souvent non productive, dyspnée (63%), sifflements (25%).

L'EFR révèle fréquemment un syndrome obstructif (78%), restrictif rarement (13%), ou mixte (17%).

3. Caractéristiques radiologiques

Les nodules et micronodules pulmonaires, souvent bilatéraux, constituent les lésions principalement retrouvées (82%). Ils correspondent très probablement aux *tumorlets* (inférieur à 5 mm) et tumeurs carcinoïdes (5mm ou plus) associés à la DIPNECH.

Les opacités en verre dépoli et un aspect de mosaïque perfusionnelle par trappage aérique sont fréquents (37%), et peuvent être mieux détectés par des coupes scannographiques en expiration.

Un épaississement des parois bronchique est également fréquent (20%).

4. Evolution

L'OMS classe l'hyperplasie neuroendocrine diffuse comme une lésion préneoplasique. Elle est parfois associée à des tumeurs le plus souvent non fonctionnelles, bien différenciées et de bon pronostic (cT1N0M0 dans 95% des cas).

La surveillance de ces patients doit donc être très prolongée.

Les images et la fonction respiratoire restent le plus souvent stable ou s'aggravent très progressivement(172).

Le pronostic des DIPNECH est dominé par l'évolution de la fonction respiratoire. Son déclin rapide est parfois observé (fibrose avancée et rapide), la source des décès des DIPNECH est respiratoire dans 4% des cas.

Il n'y a pas eu de description de DIPNECH associée au développement d'une néoplasie bronchique neuroendocrine de haut grade comme les carcinomes neuroendocrines à grande cellule et les carcinomes à petites cellules.

Recommandations

Il n'y a pas de traitement standardisé des DIPNECH.

Les tumeurs carcinoïdes associées aux DIPNECH doivent être prise en charge par résection chirurgicale anatomique en l'absence de contre-indication, avec si possible une stratégie d'épargne de parenchyme pulmonaire en cas d'atteinte multiple (60%).

La surveillance scannographique et fonctionnelle de ces patients doit être très prolongée, supérieure à 10 ans.

La qualité de vie de certains patients peut être très altérée par l'importance des symptômes, en particulier de la toux. Dans une étude rétrospective réalisée au sein de 3 centres, l'utilisation d'ASM sur 42 patients porteurs de DIPNECH a permis une amélioration à la fois des symptômes (dans 76% des cas, mais jugée comme significative dans seulement 25% de ces 42 patients traités) mais aussi de la fonction respiratoire (86% jugée comme légère) (173). Néanmoins, ce médicament n'a pas d'AMM dans cette indication et les effets secondaires doivent être mis en balance du bénéfice attendu sur la qualité de vie. Dans cette étude, on relève rétrospectivement 38% d'effets secondaires : malabsorption, ballonnement, diarrhées, fatigue, hyperglycémie, lithiase biliaire.

OPTION : l'utilisation d'analogue de somatostatine hors AMM à visée symptomatique pour contrôler les symptômes respiratoires des cas sévères de DIPNECH doit être discutée au sein des RCP de référence RENATEN. Au vu des effets secondaires possibles, le maintien de ce traitement doit être sous-tendu par une amélioration clinique et/ou fonctionnelle significative. Aucun bénéfice sur la survie de ces patients n'est à ce jour prouvé.

ARBRES DECISIONNELS

1. Prise en charge des carcinomes neuro-endocrines à grandes cellules

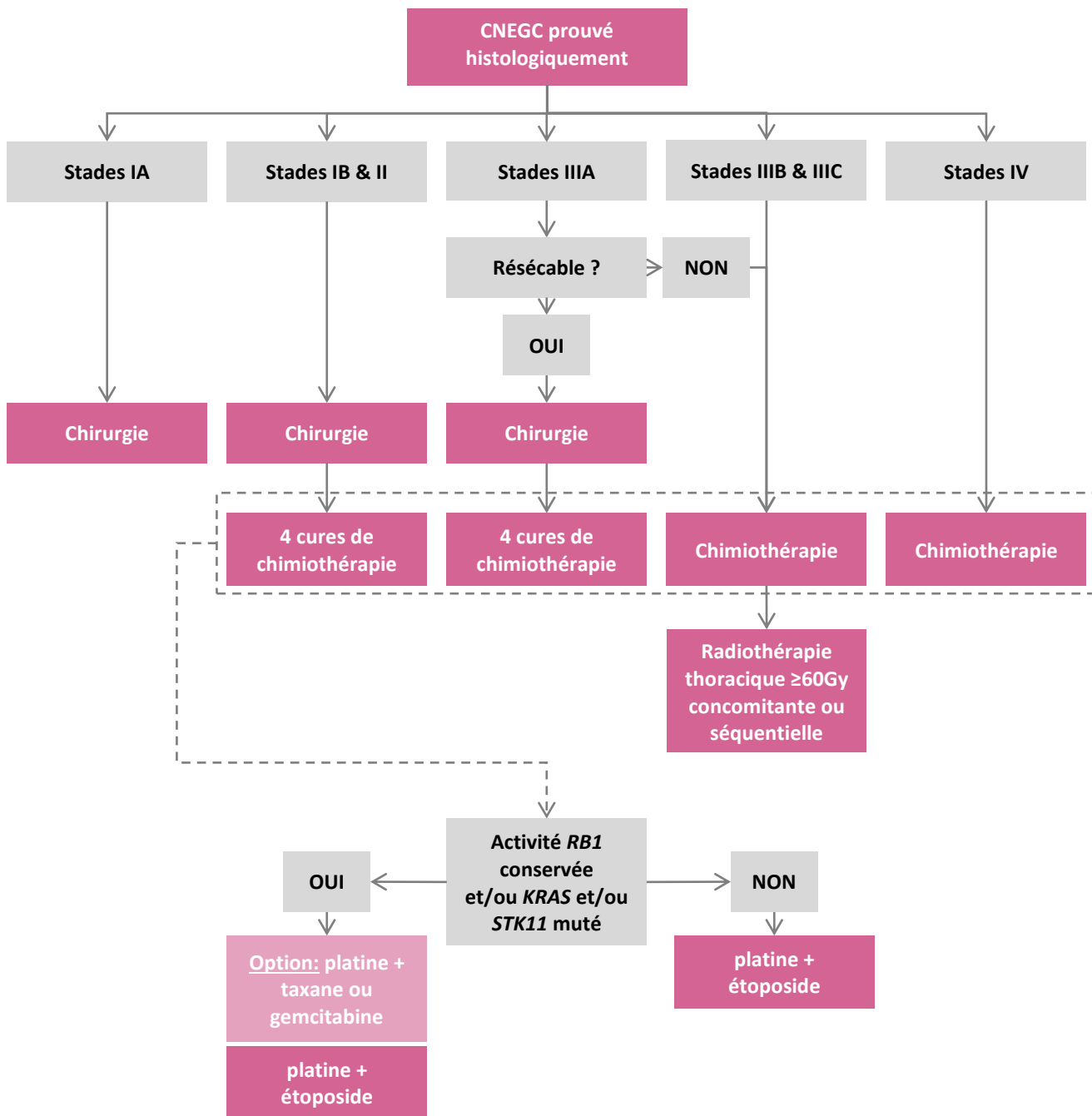


Figure 2 – Arbre décisionnel pour la prise en charge des carcinomes neuroendocrines à grandes cellules

2. Prise en charge des tumeurs carcinoïdes bronchiques métastatiques

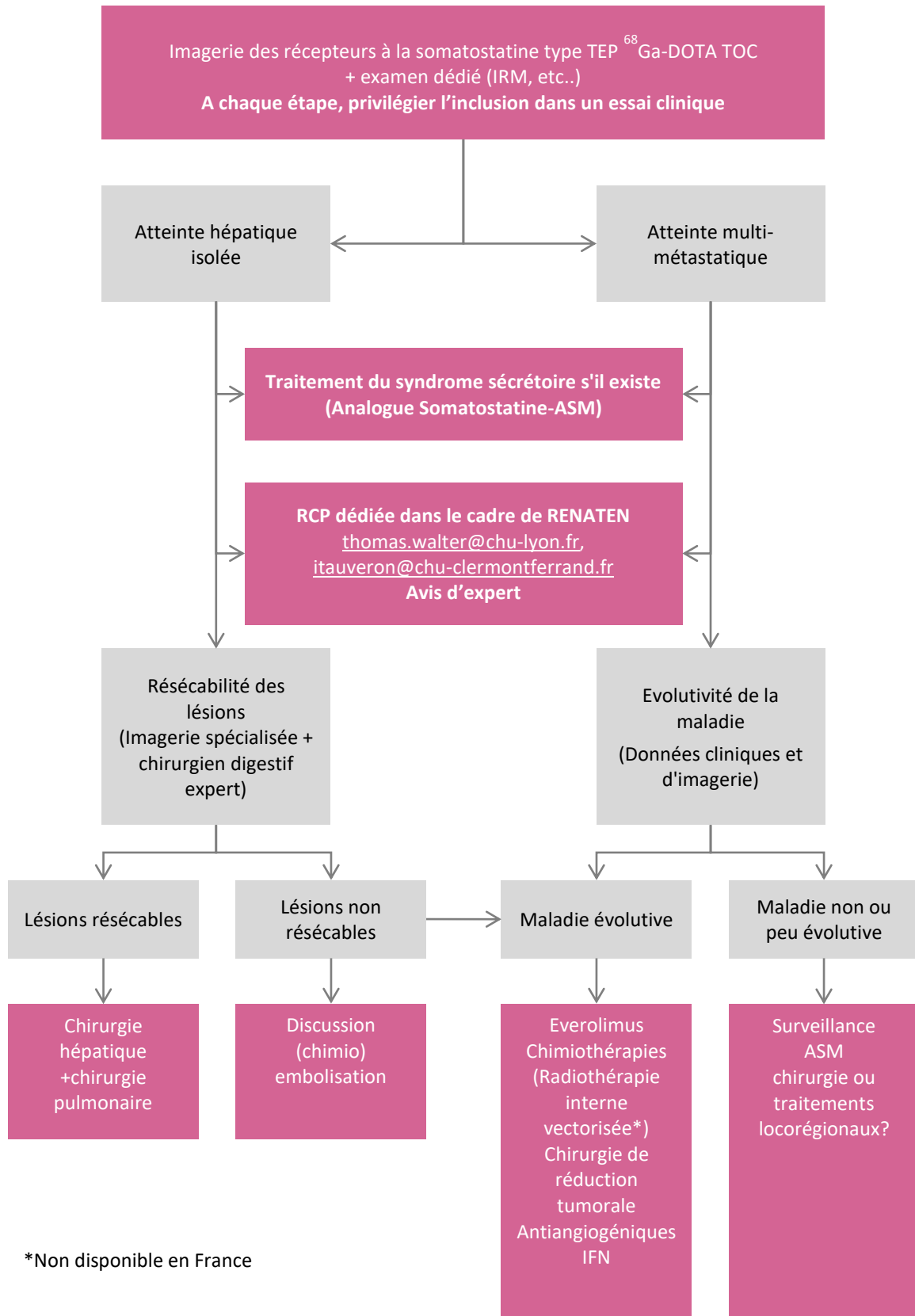


Figure 5 – Arbre décisionnel pour la prise en charge des tumeurs carcinoïdes bronchiques métastatiques
 ASM – Analogues de la Somatostatine ; IFN – Interféron

ANNEXE 1 : CLASSIFICATION TNM 8^{ème} EDITION

	Tx	Tumeur primaire non connue ou tumeur prouvée par la présence de cellules malignes dans les sécrétions broncho-pulmonaires mais non visible aux examens radiologiques et endoscopiques.
	T0	Absence de tumeur identifiable.
	Tis	Carcinome <i>in situ</i> .
T - Tumeur	T1	Tumeur de 3 cm ou moins dans ses plus grandes dimensions, entourée par du poumon ou de la plèvre viscérale, sans évidence d'invasion plus proximale que les bronches lobaires à la bronchoscopie (c'est-à-dire pas dans les bronches souches).
	T1a(mi)	Adénocarcinome minimalement-invasif
	T1a	≤ 1cm
	T1b	> 1 cm et ≤ 2 cm
	T1c	> 2 cm et ≤ 3 cm
	T2	Tumeur de plus de 3 cm, mais de 5 cm ou moins , avec quelconque des éléments suivants : -envahissement d'une bronche souche quelle que soit sa distance par rapport à la carène mais sans envahissement de la carène, -envahissement de la plèvre viscérale, -existence d'une atélectasie ou pneumonie obstructive s'étendant à la région hilare ((sub)lobaire ou pulmonaire)
	T2a	> 3 cm mais ≤ 4 cm
	T2b	> 4 cm mais ≤ 5 cm
	T3	Tumeur de plus de 5 cm et de 7 cm ou moins , ou associée à un(des) nodule(s) tumoral(aux) distinct(s) et dans le même lobe , ou ayant au moins l'un des caractères invasifs suivants : -atteinte de la paroi thoracique (incluant les tumeurs du sommet), -atteinte du nerf phrénique, -atteinte de la plèvre pariétale ou du péricarde.
	T4	Tumeur de plus de 7 cm ou associée à un(des) nodule(s) pulmonaire(s) distinct(s) comportant un envahissement quelconque parmi les suivants : -médiastin, -cœur ou gros vaisseaux, -trachée, -diaphragme, -nerf récurrent, -œsophage, -corps vertébraux, -carène, -nodules tumoraux séparés dans deux lobes différents du même poumon.
N - Adénopathies	Nx	Envahissement locorégional inconnu.
	N0	Absence de métastase dans les ganglions lymphatiques régionaux.
	N1	Métastases ganglionnaires péri-bronchiques homolatérales et/ou hilaires homolatérales incluant une extension directe.
	N2	Métastases dans les ganglions médiastinaux homolatéraux ou dans les ganglions sous-carénaux
	N3	Métastases ganglionnaires médiastinales controlatérales ou hilaires controlatérales ou scaléniques, sus-claviculaires homo- ou controlatérales.
Métastases	M0	Pas de métastase à distance.
	M1	Existence de métastases :
	M1a	Nodules tumoraux séparés dans un lobe controlatéral, ou nodules pleuraux ou pleurésie maligne ou péricardite maligne
	M1b	1 seule métastase dans un seul site métastatique
	M1c	Plusieurs métastases dans un seul site ou plusieurs sites atteints

Annexe 1 – Classification TNM du cancer du poumon (d'après (174))

Remarques

- La classification TNM est une classification clinique.
- En post-opératoire, avec les données anatomopathologiques, les patients sont reclassés en pTNM suivant les mêmes critères que précédemment.
- Après traitement d'induction, les patients sont reclassés en ypTNM suivant les mêmes critères que précédemment.

CLASSIFICATION PAR STADE

Carcinome occulte	Tx N0 M0	Stade IIIA	T1,2 N2, M0
Stade 0	Tis N0 M0		T3 N1 M0
Stade IA-1	T1a(mi) N0 M0		T4 N0,1 M0
	T1a N0 M0	Stade IIIB	T1,2 N3 M0
Stade IA-2	T1b N0 M0		T3,4 N2 M0
Stade IA-3	T1c N0 M0	Stade IIIC	T3,4 N 3 M0
Stade IB	T2a N0 M0	Stade IV-A	Tout M1a
Stade IIA	T2b N0 M0		Tout M1b
Stade IIB	T1,2 N1 M0	Stade IV-B	Tout M1c
	T3 N0 M0		

	N0	N1	N2	N3	M1a-b Tout N	M1c Tout N
T1a	IA-1	IIB	IIIA	IIIB	IV-A	IV-B
T1b	IA-2	IIB	IIIA	IIIB	IV-A	IV-B
T1c	IA-3	IIB	IIIA	IIIB	IV-A	IV-B
T2a	IB	IIB	IIIA	IIIB	IV-A	IV-B
T2b	IIA	IIB	IIIA	IIIB	IV-A	IV-B
T3	IIB	IIIA	IIIB	IIIC	IV-A	IV-B
T4	IIIA	IIIA	IIIB	IIIC	IV-A	IV-B

Figure 6 – Classification des cancers bronchiques en stades (174)
 Les TisN0M0 correspondent au stade 0 - Les T1a(mi)N0M0 correspondent à un stade IA-1

REFERENCES

1. Organisation mondiale de la santé, Centre international de recherche sur le cancer, éditeurs. Thoracic tumors. 5th ed. Lyon: International agency for research on cancer; 2021. (World health organization classification of tumours).
2. Nicholson AG, Tsao MS, Beasley MB, Borczuk AC, Brambilla E, Cooper WA, et al. The 2021 WHO Classification of Lung Tumors: Impact of advances since 2015. *J Thorac Oncol*. nov 2021;S1556086421033165.
3. Brambilla E, Lantuejoul S. [Thoracic neuroendocrine tumors]. *Ann Pathol*. déc 2005;25(6):529-44.
4. Rouquette Lassalle I. [Pulmonary neuroendocrine tumors and preneoplastic lesions]. *Ann Pathol*. janv 2016;36(1):34-43.
5. Travis WD, Brambilla E, Nicholson AG, Yatabe Y, Austin JHM, Beasley MB, et al. The 2015 World Health Organization Classification of Lung Tumors: Impact of Genetic, Clinical and Radiologic Advances Since the 2004 Classification. *J Thorac Oncol Off Publ Int Assoc Study Lung Cancer*. sept 2015;10(9):1243-60.
6. Aguayo SM, Miller YE, Waldron JA, Bogin RM, Sunday ME, Staton GW, et al. Brief report: idiopathic diffuse hyperplasia of pulmonary neuroendocrine cells and airways disease. *N Engl J Med*. 29 oct 1992;327(18):1285-8.
7. Davies SJ, Gosney JR, Hansell DM, Wells AU, du Bois RM, Burke MM, et al. Diffuse idiopathic pulmonary neuroendocrine cell hyperplasia: an under-recognised spectrum of disease. *Thorax*. mars 2007;62(3):248-52.
8. Rossi G, Cavazza A, Spagnolo P, Sverzellati N, Longo L, Jukna A, et al. Diffuse idiopathic pulmonary neuroendocrine cell hyperplasia syndrome. *Eur Respir J*. juin 2016;47(6):1829-41.
9. Marchiò C, Gatti G, Massa F, Bertero L, Filosso P, Pelosi G, et al. Distinctive pathological and clinical features of lung carcinoids with high proliferation index. *Virchows Arch Int J Pathol*. déc 2017;471(6):713-20.
10. Pelosi G, Rodriguez J, Viale G, Rosai J. Typical and atypical pulmonary carcinoid tumor overdiagnosed as small-cell carcinoma on biopsy specimens: a major pitfall in the management of lung cancer patients. *Am J Surg Pathol*. févr 2005;29(2):179-87.
11. Pelosi G, Sonzogni A, Harari S, Albini A, Bresaola E, Marchiò C, et al. Classification of pulmonary neuroendocrine tumors: new insights. *Transl Lung Cancer Res*. oct 2017;6(5):513-29.
12. Marchevsky AM, Hendifar A, Walts AE. The use of Ki-67 labeling index to grade pulmonary well-differentiated neuroendocrine neoplasms: current best evidence. *Mod Pathol Off J U S Can Acad Pathol Inc*. oct 2018;31(10):1523-31.
13. Pelosi G, Massa F, Gatti G, Righi L, Volante M, Birocco N, et al. Ki-67 Evaluation for Clinical Decision in Metastatic Lung Carcinoids: A Proof of Concept. *Clin Pathol Thousand Oaks Ventura Cty Calif*. déc 2019;12:2632010X19829259.
14. Pelosi G, Rindi G, Travis WD, Papotti M. Ki-67 antigen in lung neuroendocrine tumors: unraveling a role in clinical practice. *J Thorac Oncol Off Publ Int Assoc Study Lung Cancer*. mars 2014;9(3):273-84.
15. 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.
16. 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.
17. Simbolo M, Barbi S, Fassin 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.
18. 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.
19. 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.
20. 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.
21. 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*. mai 2013;49(8):1975-83.
22. 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.
23. 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.
24. Brambilla E. [Classification of broncho-pulmonary cancers (WHO 1999)]. *Rev Mal Respir*. sept 2002;19(4):455-66.
25. 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.
26. Carvalho L. Reclassifying bronchial-pulmonary carcinoma: differentiating histological type in biopsies by immunohistochemistry. *Rev Port Pneumol*. déc 2009;15(6):1101-19.
27. 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.
28. 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.
29. 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.
30. 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.
31. Makino T, Mikami T, Hata Y, Otsuka H, Kozuka 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.

32. 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.
33. 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.
34. 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.
35. Lantuejoul S, Fernandez-Cuesta L, Damiola F, Girard N, McLeer A. New molecular classification of large cell neuroendocrine carcinoma and small cell lung carcinoma with potential therapeutic impacts. *Transl Lung Cancer Res.* oct 2020;9(5):2233-44.
36. Fernandez-Cuesta L, Foll M. Molecular studies of lung neuroendocrine neoplasms uncover new concepts and entities. *Transl Lung Cancer Res.* déc 2019;8(Suppl 4):S430-4.
37. 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.
38. Derks JL, Leblay N, Thunnissen E, van Suylen R-J, 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.
39. Rouquette Lassalle I. [Pulmonary neuroendocrine tumors and preneoplastic lesions]. *Ann Pathol.* janv 2016;36(1):34-43.
40. 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.
41. 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.
42. 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.
43. Kozuki T, Fujimoto N, Ueoka H, Kiura H, 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.
44. 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.
45. 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.
46. 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.
47. 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.
48. Wang J, Ye L, Cai H, Jin M. Comparative study of large cell neuroendocrine carcinoma and small cell lung carcinoma in high-grade neuroendocrine tumors of the lung: a large population-based study. *J Cancer.* 2019;10(18):4226-36.
49. Kinslow CJ, May MS, Saqi A, Shu CA, Chaudhary KR, Wang TJC, et al. Large-Cell Neuroendocrine Carcinoma of the Lung: A Population-Based Study. *Clin Lung Cancer.* mars 2020;21(2):e99-113.
50. 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.
51. 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.
52. 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.
53. 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.
54. Roesel C, Welter S, Kambartel K-O, Weinreich G, Krbek T, Serke M, et al. Prognostic markers in resected large cell neuroendocrine carcinoma: a multicentre retrospective analysis. *J Thorac Dis.* mars 2020;12(3):466-76.
55. Lutfi W, Schuchert MJ, Dhupar R, Sarkaria I, Christie NA, Yang C-F, 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.
56. Peng K, Cao H, You Y, He W, Jiang C, Wang L, et al. Optimal Surgery Type and Adjuvant Therapy for T1N0M0 Lung Large Cell Neuroendocrine Carcinoma. *Front Oncol.* 2021;11:591823.
57. Lowczak A, Kolasinska-Cwikla A, Cwikla JB, Osowiecka K, Palucki J, Rzepko R, et al. Outcomes of Patients with Clinical Stage I-IIIa Large-Cell Neuroendocrine Lung Cancer Treated with Resection. *J Clin Med.* 7 mai 2020;9(5):E1370.
58. Chen Y, Zhang J, Huang C, Tian Z, Zhou X, Guo C, et al. Survival outcomes of surgery in patients with pulmonary large-cell neuroendocrine carcinoma: a retrospective single-institution analysis and literature review. *Orphanet J Rare Dis.* 12 févr 2021;16(1):82.
59. 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.
60. 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.* 2016;17(5):e121-9.
61. 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.
62. 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).
63. Bréchet JM, Postel-Vinay N. [Thoracic oncology]. *Rev Mal Respir.* févr 2006;23(1 Pt 2):2S55-59.
64. May MS, Kinslow CJ, Adams C, Saqi A, Shu CA, Chaudhary KR, et al. Outcomes for localized treatment of large cell neuroendocrine carcinoma of the lung in the United States. *Transl Lung Cancer Res.* janv 2021;10(1):71-9.

65. Wegner RE, Abel S, Colonias A. Stereotactic ablative body radiotherapy versus conventionally fractionated radiotherapy for early stage large cell neuroendocrine carcinoma of the lung. *Lung Cancer Manag.* 21 avr 2020;9(3):LMT32.
66. 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.
67. 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.
68. 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.
69. 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.
70. 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.
71. 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.
72. 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.
73. 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).
74. 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.
75. 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.
76. 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.
77. 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.
78. 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.
79. 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.
80. 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.
81. Kujtan L, Kennedy KF, Manthravadi S, Davis JR, Subramanian J. MINI01.09: Outcomes of Early Stage Large Cell Neuroendocrine Lung Carcinoma (LCNELC): A National Cancer Database (NCDB) Analysis. *J Thorac Oncol.* 1 nov 2016;11(11):S261-2.
82. 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.
83. Filosso PL, Guerrera F, Evangelista A, Galassi C, Welter S, Rendina EA, et al. Adjuvant chemotherapy for large-cell neuroendocrine lung carcinoma: results from the European Society for Thoracic Surgeons Lung Neuroendocrine Tumours Retrospective Database. *Eur J Cardio-Thorac Surg Off J Eur Assoc Cardio-Thorac Surg.* 28 avr 2017;
84. 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.
85. 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.
86. 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.
87. 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.
88. 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;
89. 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.
90. 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.
91. 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.
92. Komiya T, Ravindra N, Powell E. Role of Immunotherapy in Stage IV Large Cell Neuroendocrine Carcinoma of the Lung. *Asian Pac J Cancer Prev APJCP.* 1 févr 2021;22(2):365-70.
93. Takimoto Sato M, Ikezawa Y, Sato M, Suzuki A, Kawai Y. Large cell neuroendocrine carcinoma of the lung that responded to nivolumab: A case report. *Mol Clin Oncol.* juill 2020;13(1):43-7.
94. Dudnik E, Kareff S, Moskovitz M, Kim C, Liu SV, Lobachov A, et al. Real-world survival outcomes with immune checkpoint inhibitors in large-cell neuroendocrine tumors of lung. *J Immunother Cancer.* févr 2021;9(2):e001999.

95. 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.
96. Dasari A, Shen C, Halperin D, Zhao B, Zhou S, Xu Y, et al. Trends in the Incidence, Prevalence, and Survival Outcomes in Patients With Neuroendocrine Tumors in the United States. *JAMA Oncol*. 1 oct 2017;3(10):1335-42.
97. 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.
98. Simon C, Dansin E, Gérynière L, Arpin D. Enquête Nationale sur les CARCINOÏDES THORACIQUES (ENCART). Résultats généraux sur la prise en charge en 2018–2019. *Rev Mal Respir Actual*. janv 2020;12(1):43.
99. 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.
100. 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.
101. Altinay S, Metovic J, Massa F, Gatti G, Cassoni P, Scagliotti GV, et al. Spread through air spaces (STAS) is a predictor of poor outcome in atypical carcinoids of the lung. *Virchows Arch Int J Pathol*. sept 2019;475(3):325-34.
102. Aly RG, Rekhman N, Li X, Takahashi Y, Eguchi T, Tan KS, et al. Spread Through Air Spaces (STAS) Is Prognostic in Atypical Carcinoid, Large Cell Neuroendocrine Carcinoma, and Small Cell Carcinoma of the Lung. *J Thorac Oncol Off Publ Int Assoc Study Lung Cancer*. sept 2019;14(9):1583-93.
103. Papaxoinis G, Nonaka D, O'Brien C, Sanderson B, Krysiak P, Mansoor W. Prognostic Significance of CD44 and Orthopedia Homeobox Protein (OTP) Expression in Pulmonary Carcinoid Tumours. *Endocr Pathol*. mars 2017;28(1):60-70.
104. Pelosi G, Fabbri A, Cossa M, Sonzogni A, Valeri B, Righi L, et al. What clinicians are asking pathologists when dealing with lung neuroendocrine neoplasms? *Semin Diagn Pathol*. nov 2015;32(6):469-79.
105. 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.
106. 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.
107. 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.
108. Simbolo M, Mafficini A, Sikora KO, Fassan M, Barbi S, Corbo V, et al. Lung neuroendocrine tumours: deep sequencing of the four World Health Organization histotypes reveals chromatin-remodelling genes as major players and a prognostic role for TERT, RB1, MEN1 and KMT2D. *J Pathol*. 2017;241(4):488-500.
109. 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.
110. 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.
111. Rubino M, Scaozec JY, Pisa E, Faron M, Spaggiari L, Hadoux J, et al. Lung carcinoids with high proliferative activity: Further support for the identification of a new tumor category in the classification of lung neuroendocrine neoplasms. *Lung Cancer Amst Neth*. oct 2020;148:149-58.
112. 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.
113. 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.
114. Sachithanandan N, Harle RA, Burgess JR. Bronchopulmonary carcinoid in multiple endocrine neoplasia type 1. *Cancer*. 1 févr 2005;103(3):509-15.
115. 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.
116. 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.
117. Beshay M, Roth T, Stein R, Schmid RA. Synchronous bilateral typical pulmonary carcinoid tumors. *Eur J Cardio-Thorac Surg Off J Eur Assoc Cardio-Thorac Surg*. févr 2003;23(2):251-3.
118. Baudin E, Caplin M, Garcia-Carbonero R, Fazio N, Ferolla P, Filosso PL, et al. Lung and thymic carcinoids: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up☆. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. avr 2021;32(4):439-51.
119. Briganti V, Cuccurullo V, Berti V, Di Stasio GD, Linguanti F, Mungai F, et al. 99mTc-EDDA/HYNIC-TOC is a New Opportunity in Neuroendocrine Tumors of the Lung (and in other Malignant and Benign Pulmonary Diseases). *Curr Radiopharm*. 2020;13(3):166-76.
120. Skoura E, Michopoulou S, Mohmaduvesh M, Panagiotidis E, Al Harbi M, Toumpanakis C, et al. The Impact of 68Ga-DOTATATE PET/CT Imaging on Management of Patients with Neuroendocrine Tumors: Experience from a National Referral Center in the United Kingdom. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med*. janv 2016;57(1):34-40.
121. 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.
122. 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.
123. 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.
124. 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.
125. Bouletrak K, Walter T, Souquet PJ, Lombard-Bohas C. [Metastatic bronchial carcinoid tumors]. *Rev Pneumol Clin*. févr 2016;72(1):41-8.
126. Dusmet ME, McKneally MF. Pulmonary and thymic carcinoid tumors. *World J Surg*. févr 1996;20(2):189-95.

127. 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.
128. Kneuertz PJ, Kamel MK, Stiles BM, Lee BE, Rahouma M, Harrison SW, et al. Incidence and Prognostic Significance of Carcinoid Lymph Node Metastases. *Ann Thorac Surg.* oct 2018;106(4):981-8.
129. Terzi A, Lonardon A, Falezza G, Furlan G, Scanagatta P, Pasini F, et al. Sleeve lobectomy for non-small cell lung cancer and carcinoids: results in 160 cases. *Eur J Cardio-Thorac Surg Off J Eur Assoc Cardio-Thorac Surg.* mai 2002;21(5):888-93.
130. 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.
131. 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.
132. Brokk 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.
133. 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.
134. 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.
135. Ramirez RA, Thomas K, Jacob A, Lin K, Bren-Mattison Y, Chauhan A. Adjuvant therapy for lung neuroendocrine neoplasms. *World J Clin Oncol.* 24 août 2021;12(8):664-74.
136. Filosso PL, Ferolla P, Guerrera F, Ruffini E, Travis WD, Rossi G, et al. Multidisciplinary management of advanced lung neuroendocrine tumors. *J Thorac Dis.* avr 2015;7(Suppl 2):S163-171.
137. 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.
138. Panzuto F, Di Fonzo M, Iannicelli E, Sciuoto 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.
139. 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.
140. 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.
141. 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.* 2017;75:259-67.
142. 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.
143. 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.
144. 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.
145. 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.
146. 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;
147. 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.
148. 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.
149. 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.
150. 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.
151. Al-Toubah T, Morse B, Strosberg J. Capecitabine and Temozolomide in Advanced Lung Neuroendocrine Neoplasms. *The Oncologist.* 27 août 2019;
152. 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.
153. 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.
154. 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.
155. 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 Off J Am Soc Clin Oncol.* 10 juin 2011;29(17):2416-23.

156. 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.
157. 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.
158. 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.
159. 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.
160. 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.
161. 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.
162. 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.
163. 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.
164. Yao JC, Strosberg J, Fazio N, Pavel ME, Bergsland E, Ruszniewski P, et al. Spartalizumab in metastatic, well/poorly-differentiated neuroendocrine neoplasms. *Endocr Relat Cancer.* 1 janv 2021;ERC-20-0382.R1.
165. Mehnert JM, Bergsland E, O'Neil BH, Santoro A, Schellens JHM, Cohen RB, et al. Pembrolizumab for the treatment of programmed death-ligand 1-positive advanced carcinoid or pancreatic neuroendocrine tumors: Results from the KEYNOTE-028 study. *Cancer.* 1 juill 2020;126(13):3021-30.
166. Strosberg J, Mizuno N, Doi T, Grande E, Delord J-P, Shapira-Frommer R, et al. Efficacy and Safety of Pembrolizumab in Previously Treated Advanced Neuroendocrine Tumors: Results From the Phase II KEYNOTE-158 Study. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res.* 1 mai 2020;26(9):2124-30.
167. Klein O, Kee D, Markman B, Michael M, Underhill C, Carlino MS, et al. Immunotherapy of Ipilimumab and Nivolumab in Patients with Advanced Neuroendocrine Tumors: A Subgroup Analysis of the CA209-538 Clinical Trial for Rare Cancers. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res.* 1 sept 2020;26(17):4454-9.
168. 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.
169. 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.
170. 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.
171. 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.
172. Wirtschafter E, Walts AE, Liu ST, Marchevsky AM. Diffuse Idiopathic Pulmonary Neuroendocrine Cell Hyperplasia of the Lung (DIPNECH): Current Best Evidence. *Lung.* oct 2015;193(5):659-67.
173. 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.
174. 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.

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: BMS, D Medica, MSD, Takeda, Roche, Astrazeneca.
AUDIGIER-VALETTE C: Roche, Abbvie, BMS, MSD, Takeda, AstraZeneca, Novartis, Lilly, Amgen
AVRILLON V: Pfizer, Astrazeneca, BMS, Roche.
BAYCE BLEUEZ S: Roche.
BENZAQUEN J: Astrazeneca
BLANCHET LEGENS S: CPHG
BOMBARON P: Roche, AstraZeneca, BMS.
CONFAVREUX C: Amgen, Lilly, MSD, Mylan, BMS
COURAUD S. : Amgen, Astra Zeneca, BMS, Boehringer, Chugai, MSD, Novartis, Pfizer, Roche, Sysmex Innostics, Takeda, Bayer, Sanofi, Cellgene, Jansen, Fabentech
DARRASON M: BMS, CCC, Sanofi.
DEBIEUVRE D: BMS, Roche, MSD, Lilly, Astrazeneca, Chugai, Janssen, Takeda, Bayer, Boehringer, Sanofi, Chiesi, GSK, Novartis, Pfizer, Amgen, OSE Immuno.
DECROISSETTE C: Roche, BMS, MSD, Takeda, Astrazeneca, Sandoz, Novartis.
DELCLAUX B: BMS, Boehringer, AstraZeneca, MSD, Roche.
DREVET G: Astrazeneca
DURUISSEAU M: BMS, MSD, Roche, Takeda, Pfizer, Astrazeneca, Novartis, Amgen, Janssen, Boehringer, Merus, GSK, Lilly, Nanostring, Guardant.
FALCHERO L: Amgen, Roche, AstraZeneca, Pfizer, MSD, BMS, Novartis, Menarini.
FONTAINE DELARUELLE Clara: Menarini
FOURNEL P. : Amgen, BMS, MSD, Roche, AstraZeneca, Takeda.
GERVAIS R: Roche, Takeda, BMS, Merck, Boehringer, Astrazeneca.
GROLLEAU E: Laidet.
GROUET A: Amgen, Astrazeneca, Pfizer.
HAMMOU Y: Isis, Menarini, Agiradom.
HOMINAL S: Pfizer, Astrazeneca, BMC, Roche, Boehringer.
LARIVE S: Boehringer.
LE PECHOUX C: Astrazeneca, Roche, BMS.
LOCATELLI SANCHEZ M: Roche, BMS, AstraZeneca, Boehringer, Takeda, Menarini.
LUCHEZ A: Roche, Boehringer, Astrazeneca, SPLF
MARTEL LAFFAY I: Astrazeneca, BMS.
MASTROIANNI B: Amgen, Roche, BMS, Astra Zeneca, Bayer, MSD.
MORO-SIBILOT D: Roche, Pfizer, Lilly, MSD, BMS, Takeda, AstraZeneca, Novartis, Amgen, Boehringer, Daichi.
MUSSOT S: Astrazeneca
ODIER L: Pfizer.
PAULUS V: Roche, Boehringer, BMS, Pfizer.
PATOIR A.: Astrazeneca
PELONI J.M: Astrazeneca
PEROL M: Roche, Lilly, Astrazeneca, Amgen, BMS, MSD, Gritstone, Illumina, Novartis, Pfizer, Boehringer, Sanofi, GSK, Chugai, Takeda.
PERQUIS MP: Sandoz
PINSOLLE J: Astrazeneca, Roche, Pfizer, Takeda, MSD, Lilly, BMS, Novartis.
PLANCHARD D: Astrazeneca, Abbvie, Janssen, Novartis, Pfizer, Daichi, Roche, Samsung.
PONS TOSTIVINT E: BMS, Takeda, Sandoz
SOUQUET P-J: Amgen, AstraZeneca, MSD, BMS, Pfizer, Novartis, Roche, Takeda, Bayer, Leopharma, Sandoz.
SWALDUZ A: BMS, Lilly, Pfizer, Roche, Boehringer, Astrazeneca, Janssen.
TABUTIN M: Astrazeneca
TAVIOT B: Ellivie.
TISSOT C: BMS, Sandoz, Astrazeneca, MSD, Roche.
TOFFART AC: Roche, MSD, BMS, Astra Zeneca, Boehringer.

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.


MENTIONS LEGALES

La réunion de mise à jour des référentiels (édition 2022) a été organisée par l'Association de Recherche d'Information Scientifique et Thérapeutique en Oncologie Thoracique (ARISTOT).

Les partenaires institutionnels 2022 d'ARISTOT sont : **Astra Zeneca, Chugai, Janssen, Lilly, MSD, Pfizer, Roche et Takeda.**

Les référentiels en oncologie thoracique Auvergne-Rhône-Alpes 2022 sont coordonnés et mis en forme par Sébastien Couraud, assisté de Mme Christelle Chastand. 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.

Pour citer le référentiel :

 Darrason M, Odier L, Walter T et le comité de rédaction des référentiels Auvergne Rhône-Alpes en oncologie thoracique. Référentiel sur les Néoplasies Neuro-endocrines Thoraciques : actualisation 2022. ARISTOT 2022. Accessible sur <http://referentiels-aristot.com/>

 Darrason M, Odier L, Walter T on behalf of the editing committee of Auvergne Rhône-Alpes Guidelines in Thoracic Oncology. [Guidelines on Chest Neuroendocrine Tumors: 2022 Update]. ARISTOT 2022 [French], Available from <http://referentiels-aristot.com/>

Licence :



Cette œuvre est mise à disposition sous licence CC BY-NC-ND 4.0 :
Attribution - Pas d'Utilisation Commerciale - Pas de Modification 4.0 International.

-Avertissement-

Ceci est un résumé (et non pas un substitut) de la licence.

Vous êtes autorisé à :

- Partager — copier, distribuer et communiquer le matériel par tous moyens et sous tous formats
- L'Offrant ne peut retirer les autorisations concédées par la licence tant que vous appliquez les termes de cette licence.

Selon les conditions suivantes :

- Attribution — Vous devez créditer l'Œuvre, intégrer un lien vers la licence et indiquer si des modifications ont été effectuées à l'Œuvre. Vous devez indiquer ces informations par tous les moyens raisonnables, sans toutefois suggérer que l'Offrant vous soutient ou soutient la façon dont vous avez utilisé son Œuvre.
- Pas d'Utilisation Commerciale — Vous n'êtes pas autorisé à faire un usage commercial de cette Œuvre, tout ou partie du matériel la composant.
- Pas de modifications — Dans le cas où vous effectuez un remix, que vous transformez, ou créez à partir du matériel composant l'Œuvre originale, vous n'êtes pas autorisé à distribuer ou mettre à disposition l'Œuvre modifiée.
- Pas de restrictions complémentaires — Vous n'êtes pas autorisé à appliquer des conditions légales ou des mesures techniques qui restreindraient légalement autrui à utiliser l'Œuvre dans les conditions décrites par la licence.

Pour voir une copie de cette licence, visitez <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/> ou écrivez à Creative Commons, PO Box 1866, Mountain View, CA 94042, USA.

Pour toute demande d'utilisation commerciale ou de modification, veuillez contacter :

Association ARISTOT
Service de Pneumologie Aiguë et Cancérologie Thoracique
Hôpital Lyon Sud
165 Chemin du Grand Revoyet
69495 Pierre Bénite CEDEX

Une édition

