

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,

REFERENCES

1. Organisation mondiale de la santé, Centre international de recherche sur le cancer, éditeurs. Thoracic tumours. 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, Sciuto R, Maini CL, Capurso G, et al. Long-term clinical outcome of somatostatin analogues for treatment of progressive, metastatic, well-differentiated entero-pancreatic endocrine carcinoma. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol ESMO.* mars 2006;17(3):461-6.
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.* 1990;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.