

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.

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, 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, Ruzsiewicz 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.