

Mise à jour
2017

Tumeurs neuro- endocrines

1^{ère}
édition



Référentiel en oncologie
Auvergne-Rhône-Alpes



GROUPE DE TRAVAIL TUMEURS NEURO-ENDOCRINES

Dr Dominique Arpin (coord.)

Service de Pneumologie
Hôpital du Nord-Ouest, Villefranche-sur-Saône.

Dr Laurence Gérinière

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

Dr Catherine Lombard-Bohas

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

COMITE DE RÉDACTION

François Arbib (Grenoble), Dominique Arpin (Mâcon), Clarisse Audigier-Valette (Toulon), Stéphanie Audras Luciani (Bourgoin-Jallieu), Virginie Avrillon (Lyon), Baranzelli A (Chambery), Fabrice Barlési (Marseille), Mariette Baud (Paris), Sophie Bayle (St-Etienne), Hamid Belhadj (Moulins), Aurélie Bellière (Clermont-Ferrand), Henri Bérard (Toulon), Marie Bernardi (Aix-en-provence) Chantal Bertocchi (Annecy), Anne-Sophie Blanchet-Legens (Lyon), Pierre Bombaron (Lyon), Karima Bouledrak (Lyon), Philippe Brun (Valence), Fabienne Buatois (Lyon), Olivier Bylicki (Clamart), Jacques Cadranel (Paris), Bruno Caillet (Lyon), Jean-Baptiste Chadeyras (Clermont-Ferrand), Lara Chalabreysse (Lyon), René Chumbi-Flores (Lyon), Cyrille Confavreux (Lyon), Marie Coudurier (Chambéry), Sébastien Couraud (Lyon), Chantal Decroisette (Annecy), Eric Delaroche (Lyon), Sarah Demir (Lyon), Marine Desseigne (Saint-Priest-en-Jarez), Jean-Marc Dot (Lyon), Philippe Duband (Moulins), Isabelle Dumas (Grenoble), Michaël Duruisseaux (Grenoble), Lionel Falchero (Villefranche-sur-Saône), Eric Fauchon (St-Julien-en-Genevois), Jean-Luc Ferrer (Grenoble), Marc Filaire (Clermont-Ferrand), Clara Fontaine-Delaruelle (Lyon), Pascal Foucher (Dijon), Pierre Fournel (St-Etienne), Philippe Fournier (Chambéry), Violaine Frappat (Chambéry), Géraud Galvaing (Clermont-Ferrand), Béatrice Gentil-Le Pecq (Bourgoin-Jallieu), Laurence Gérinière (Lyon), Matteo Giaj-Levra (Grenoble), Marylise Ginoux (Vienne), Nicolas Girard (Lyon), Gilles Gonzalez (Macon), Valérie Grangeon (Roanne), Laurent Greillier (Marseille), Renaud Grima (Lyon), Aurélie Grouet (Chalon-sur-Saône), Yassine Hammou (Lyon), Stéphane Hominal (Annecy), Henri Janicot (Clermont-Ferrand), Gaëlle Jeannin (Clermont-Ferrand), Coureche-Guillaume Kaderbhai (Dijon), Eric Kelkel (Chambery), Lize Kiakouama (Lyon), Sylvie Lantuejoul (Lyon), Sébastien Larivé (Mâcon), Jacques Le Treut (Aix-en-Provence), Myriam Locatelli-Sanchez (Lyon), S Luciani (Bourgoin Jallieu), Catherine Marichy (Vienne), Isabelle Martel-Lafay (Lyon), Etienne Martin (Dijon), Patrick Mas (Lyon), Céline Mascaux (Marseille), Bénédicte Mastroianni (Lyon), Jean-Michel Maury (Lyon), Bertrand Mennequier (Strasbourg), Pascale Meré (Lyon), Patrick Merle (Clermont-Ferrand), Denis Moro-Sibilot (Grenoble), Pierre Mulsant (Lyon), Luc Odier (Villefranche-sur-Saône), V Paulus (Lyon), Maurice Pérol (Lyon), Marielle Perrichon (Bourg-enBresse), Emilie Perrot (Lyon), Anne-Claire Ravel (Lyon), Magali Rouffiac (Dijon), Nathalie Rozensztajn (Paris), Linda Sakhri (Grenoble), Christian Sanson (Annonay), Gaëtan Singier (Lyon), Pierre-Jean Souquet (Lyon), Elsie Staub (Lyon), Aurélie Swalduz (Saint-Etienne), Mayeul Tabutin (Lyon), Ronan Tanguy (Lyon), Louis Tassy (Marseille), Bruno Taviot (Lyon), Dorine Templement (Saint-Julien-en-Genevois), Régis Teyssandier (Montluçon), Lise Thibonnier (Clermont-Ferrand), Angelica Tiotiu (Nancy), Claire Tissot (Saint-Etienne), Anne-Claire Toffart (Grenoble), François Tronc (Lyon), Martin Veaudor (Lyon), Julie Villa (Grenoble), Sylvie Vuillermoz-Blas (Lyon), Ghyslaine Watchueng (Vienne), Emmanuel Watkin (Lyon), Virginie Westeel (Besançon), Gérard Zalzman (Paris), Virginie Zarza (Lyon).

Internes : Emeric Chatelain (Lyon), Cléa Fraisse (Lyon), Mathilde Jouan (Lyon), Mickaël Lattuca-Truc (Grenoble), Loïc Perrot (Clermont-Ferrand), Julien Pinsolle (Grenoble)



EXIGENCES DE QUALITE DANS LA PRISE EN CHARGE DES METASTASES CEREBRALES

- Les modalités de prise en charge du patient font l'objet d'une discussion pluridisciplinaire, tenant compte de son âge, du PS, de ses comorbidités, du stade TNM et de la situation sociale. Les informations sont transmises dans les meilleurs délais au médecin traitant.
- Les différents aspects de la maladie et des traitements sont expliqués au patient et à sa famille.
- Des documents d'information sur les différents aspects de la maladie et des thérapeutiques sont disponibles et remis au patient.
- Les protocoles et schémas thérapeutiques sont écrits, disponibles, connus et régulièrement actualisés. Il existe des protocoles relatifs à la prise en charge des effets secondaires.
- Le patient doit pouvoir bénéficier d'une aide à l'arrêt du tabagisme.
- Le patient doit bénéficier d'une prise en charge de la douleur.
- Le patient peut bénéficier de soins palliatifs par une équipe et/ou une structure spécialisée, fixe ou mobile, ainsi que de soins de support.
- Le patient et sa famille peuvent bénéficier d'une prise en charge par un psychologue.
- Le patient et sa famille peuvent bénéficier d'une prise en charge par une assistante sociale.
- Une recherche d'exposition professionnelle, en vue d'une éventuelle déclaration et réparation, doit être systématique.
- En cas de constatation de plusieurs cas de cancers dans la famille du patient, une consultation d'oncogénétique sera proposée.
- Le patient a la possibilité de participer à des protocoles de recherche clinique, à tous les stades de sa pathologie



SOMMAIRE

GROUPE DE TRAVAIL TUMEURS NEURO-ENDOCRINES.....	2
COMITE DE RÉDACTION	2
EXIGENCES DE QUALITE DANS LA PRISE EN CHARGE DES METASTASES CEREBRALES	3
SOMMAIRE	4
INTRODUCTION	5
LES CANCERS BRONCHIQUES PRIMITIFS A PETITES CELLULES	7
LES CARCINOMES BRONCHIQUES NEUROENDOCRINES A GRANDES CELLULES.....	7
1. Introduction	7
2. Le diagnostic anatomopathologique.....	7
3. Présentation radio-clinique et pronostic	8
3.1. <i>Le bilan clinique pré-thérapeutique</i>	9
3.2. <i>La classification clinique</i>	9
3.3. <i>Place de marqueurs tumoraux dans le bilan d'extension</i>	9
4. La prise en charge thérapeutique	9
4.1. <i>Chimio-sensibilité des CNECG ?</i>	9
4.2. <i>Quel type de Chimiothérapie ?</i>	10
4.3. <i>Radiosensibilité des CNECG ?</i>	10
4.4. <i>Place de la chirurgie ?</i>	10
4.5. <i>Intérêt du traitement adjuvant (ou néo-adjuvant) dans les stades résecables</i>	11
4.6. <i>Traitement des stades métastatiques :</i>	11
4.6.1. <i>Traitement de première ligne :</i>	11
4.6.2. <i>Traitement de 2^{ème} ligne :</i>	11
LES TUMEURS CARCINOÏDES	13
1. Introduction	13
2. Le diagnostic anatomopathologique.....	13
3. Présentation Radio-Clinique et Endoscopique	14
4. Prise en charge thérapeutique et surveillance post-opératoire (cf. Figure 3).....	15
4.1. <i>Maladies locales et localement avancées</i>	15
4.2. <i>Modalités de surveillance post-opératoire</i>	16
4.3. <i>Maladies métastatiques</i>	17
ARBRES DECISIONNELS	23
1. Arbre décisionnel de prise en charge thérapeutique des carcinomes neuroendocrines a grandes cellules	23
2. Prise en charge tumeurs carcinoïdes bronchiques métastatiques.....	24
ANNEXE 1 : CLASSIFICATION TNM 8^{ème} EDITION (IASLC 2015, UICC 2017) (103)	25
REFERENCES	27
DECLARATION DES LIENS D'INTERETS.....	31
MENTIONS LEGALES.....	31



INTRODUCTION

De nombreuses modifications des différentes classifications histologiques des tumeurs bronchiques ont été effectuées ces dernières années. La classification histologique de l'Organisation Mondiale de la Santé pour les tumeurs bronchiques vient d'être réactualisée en 2015 (1) (**Figure 1**).

Types et sous types-histologiques	Code ICDO
TUMEURS EPITHELIALES	
Adénocarcinome	8140/3
[...]	
Carcinome malpighien (ou épidermoïde)	8070/3
[...]	
Tumeurs neuroendocrines	
Carcinome à petites cellules	8041/3
Carcinome à petites cellules composite	8045/3
Carcinome neuroendocrine à grandes cellules	8013/3
Carcinome neuroendocrine à grandes cellules composite	8013/3
Tumeurs carcinoïdes	
Tumeur carcinoïde typique	8240/3
Tumeur carcinoïde atypique	8249/3
Lésion pré-invasive	
Hyperplasie neuroendocrine diffuse pulmonaire idiopathique	8040/0
Carcinome à grandes cellules	8012/3
Carcinomes adénoquameux	8560/3
Carcinomes sarcomatoïdes	
[...]	
Autres carcinomes et carcinomes inclassés	
[...]	
Tumeurs de type glandes salivaires	
[...]	
Papillomes	
[...]	
Adénomes	
[...]	
Tumeurs mésoenchymateuses	
[...]	
Tumeurs lymphohistiocytiques	
[...]	
Tumeurs d'origine ectopique	
[...]	

Figure 1 – Classification histologique des tumeurs pulmonaires de 2015 (extraits focalisés sur les tumeurs neuroendocrines ; la classification complète figure en ANNEXE 2 du référentiel CBNPC) (2).



Mise à jour 2017

Parmi ces types de tumeurs bronchiques, 4 grands types histologiques représentent à eux seuls 95% de la totalité de ces tumeurs :

- les carcinomes épidermoïdes, les adénocarcinomes, les carcinomes indifférenciés à grandes cellules (classés en carcinomes non à petites cellules),
- et les carcinomes à petites cellules.

Au sein de ces types histologiques se distinguent **les tumeurs neuroendocrines bronchiques**. Cette catégorie de tumeurs est particulière et répond à des critères morphologiques, immuno-histochimiques et moléculaires très précis. **Il s'agit de tumeurs épithéliales qui expriment une différenciation neuroendocrine, pour lesquelles la classification a été réactualisée en 2015.**

OMS (1981)	Gould-Warren (1985)	Travis <i>et al.</i> (WHO 2015)
Carcinoïde typique	Carcinoïde bronchique	Carcinoïde typique
Carcinoïde atypique	Carcinoïde bien différencié	Carcinoïde atypique
	CNE à cellules intermédiaires	CNE à grandes cellules (CNEGC, forme composite)
Carcinome à petites cellules	CNE à petites cellules	Carcinome à petites cellules (CPC, forme composite)

Tableau 1 – Comparaisons des classifications historiques de cancers bronchiques

Ces tumeurs classées **au sein des différentes catégories morphologiques de tumeurs épithéliales bronchiques** de la classification de l'Organisation Mondiale de la Santé, répondent à des critères très précis, qui ont conduit les anatomopathologistes à en distinguer **4 grands types** :

- **les carcinomes bronchiques primitifs à petites cellules (CPC)**
- **les carcinomes bronchiques primitifs neuroendocrines à grandes cellules (CNEGC)**
- **les tumeurs carcinoïdes typiques (CT) et atypiques (CA)**

Les critères reconnus actuellement pour le diagnostic de ces tumeurs sont ceux de Travis *et al.*(1), non modifiés dans la classification WHO 2015 :

- **Tumeur carcinoïde typique** : tumeur à morphologie carcinoïde avec moins de 2 mitoses par 2 mm² (10 HPF), pas de nécrose, et mesurant au moins 0,5 cm.
- **Tumeur carcinoïde atypique** : tumeur à morphologie carcinoïde avec 2 à 10 mitoses par 2 mm² (10 HPF) et/ou nécrose (souvent punctiforme).
- **Carcinome neuroendocrine à grandes cellules** :
 - o Architecture neuroendocrine : nids, travées, rosettes, palissades
 - o Index mitotique élevé : ≥ 11 mitoses par 2 mm² (10 HPF), moyenne de 70 par 2 mm² (10 HPF)
 - o Nécrose (souvent de larges zones)
 - o Cellules tumorales larges avec cytoplasme modéré à abondant
 - o Nucléole fréquent (dig diff CPC)
 - o Un ou plusieurs marqueurs neuroendocrines positifs en immunohistochimie chromogranine, synaptophysine et CD56. Un marqueur est suffisant si > 50% cellules tumorales
 - o Variant combiné : avec un autre carcinome non CPC
- **Carcinome à petites cellules** :
 - o Petite taille des cellules (en général < au diamètre de trois petits lymphocytes)
 - o Peu de cytoplasme
 - o Chromatine granuleuse, nucléoles absents
 - o Déformation (*moulding*) nucléaire
 - o Index mitotique élevé : ≥ 10 mitoses par 2 mm² (10 HPF), moyenne de 80 par 2 mm² (10 HPF)
 - o Nécrose fréquente, souvent en larges plages
 - o Variant combiné : avec un autre carcinome
 - o En IHC : kératine AE1/AE3 souvent en dots. Marqueurs neuroendocrines (CD56, chromogranine et synaptophysine) souvent + (10% cas négatifs). TTF1 + dans 90% des cas



Mise à jour 2017

- Il existe donc trois grades de prolifération tumorale de malignité croissante distinguant les carcinoïdes typiques, les atypiques et les tumeurs de haut grade de malignité regroupant les carcinomes à petites cellules et les carcinomes neuroendocrines à grandes cellules (3,4).

Remarques :

1- La détermination du Ki67 validée en cancérologie neuroendocrine digestive, ne l'est pas encore en cancérologie thoracique mais peut être utile pour aider à déterminer l'agressivité d'une tumeur (5,6). En effet, le taux de ki67 sera plus élevé pour le CPC et le CNEGC alors qu'il sera bas pour les tumeurs carcinoïdes. Il est donc utile pour différencier le groupe des tumeurs de « haut grade » (CPC et CNEGC) des tumeurs de « bas grade » (tumeurs carcinoïdes) (1).

2- La recherche de MGMT (méthyl-guanine methyl transférase) en immuno-histochimie sur la tumeur pourrait aider à la détermination de la stratégie thérapeutique dans l'avenir (la surexpression est un facteur de moindre réponse aux alkylants en cancérologie thoracique digestive et neurologique).

LES CANCERS BRONCHIQUES PRIMITIFS A PETITES CELLULES

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

LES CARCINOMES BRONCHIQUES NEUROENDOCRINES A GRANDES CELLULES

1. Introduction

Le carcinome à petites cellules (CPC) a toujours été considéré comme une entité clinico-pathologique distincte, ce qui n'est pas le cas des carcinomes neuroendocrines à grandes cellules, regroupés avec les carcinomes bronchiques non à petites cellules (CNPC) dans la classification histologique actuelle, et donc censés bénéficier de la même prise en charge diagnostique et thérapeutique.

Il s'agit de tumeurs rares dont la fréquence est estimée à 3% environ des cancers bronchiques (7,8) donnant par conséquent, des séries publiées de petite taille, souvent rétrospectives, avec un faible niveau de preuve scientifique.

2. Le diagnostic anatomopathologique

L'aspect architectural des carcinomes neuroendocrines à grandes cellules est une prolifération organoïde ou palissadique ou trabéculaire. Il existe des structures en pseudo-rosettes très évocatrices de la morphologie neuroendocrine, retrouvées dans certaines séries dans 95% des cas. Les plages de nécrose sont quasi-constantes.

Le CNEGC est différent du CPC sur plusieurs critères morphologiques : la grande taille des cellules, des nucléoles très visibles, l'aspect vésiculeux de la chromatine nucléaire, la forme polygonale des cellules.

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, NCAM (CD56). Si un seul de ces marqueurs est exprimé, il doit l'être par au moins 50% de la population cellulaire.

Environ 50% des carcinomes neuroendocrines à grandes cellules expriment le TTF1. L'immunoréactivité pour plusieurs marqueurs est plus rare que dans les tumeurs différenciées(9–11).

Quatre types potentiels de morphologie et de différenciation (en microscopie électronique ou immunohistochimie) peuvent être exprimés par les carcinomes à grandes cellules :

- positivité morphologique et de différenciation
- absence de l'aspect morphologique mais marqueurs positifs en ME ou IH (carcinome à grandes cellules à différenciation neuroendocrine occulte)



- morphologie neuroendocrine mais absence de différenciation
- carcinome à grandes cellules sans morphologie ni différenciation neuroendocrine.

Enfin, il peut exister une variante anatomopathologique qui est le carcinome neuroendocrine à grandes cellules composite. Il se définit comme un carcinome neuroendocrine à grandes cellules combiné avec tout autre contingent classique : adénocarcinome, carcinome épidermoïde, carcinome sarcomatoïde.

Si un carcinome neuroendocrine à grandes cellules est associé à un carcinome à petites cellules (au moins 10%), c'est le diagnostic de carcinome à petites cellules composite qui doit être porté.

Plusieurs études ont confirmé que les CNEGC possèdent des caractéristiques cytologiques différentes des carcinomes à grandes cellules comme l'expression bcl2 ou ki67 et plus proche des CPC même si il existe des caractéristiques biologiques et cyto-morphologiques différentes (12–14).

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 évalue la reproductibilité de la classification des tumeurs NE 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 (15). Bon nombre de CNEGC seront donc pris par défaut pour des carcinomes indifférenciés à grandes cellules, d'autres types de CNPC 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 Letreut dans laquelle 11 des 40 CNEGC ont été reclassés dont 9 en CPC après relecture par un panel de médecins anatomopathologistes (16).

En analyse immunohistochimique les CNEGC montrent souvent une expression élevée de ki67, bcl2 et p53 anormale (17).

Ces 3 dernières années, plusieurs équipes ont analysé différents biomarqueurs (EGFR, ALK, RET, ROS1, MET, ERCC1, Somatostatine) qui semblent rares dans les CNEGC (18–20).

Il n'y a pas, en général, de translocation ALK, RET, ou ROS1 (un cas clinique décrit en 2014 de réarrangement EML4-ALK sans efficacité du crizotinib) (19,21).

Les mutations EGFR sont rares (moins de 1%) (20).

Rekhtman *et al* ont réalisés une analyse NGS de 45 CNEGC / 242 cancers bronchiques et concluent que les CNEGC sont un groupe très hétérogène de tumeurs comprenant des altérations génomiques de CBNPC et de CBNPC avec entre autre 22% de mutation KRAS (22).

Il s'agit de tumeur rare 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 entraîné(23).

3. Présentation radio-clinique et pronostic

Les carcinomes neuroendocrines à grandes cellules 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 proximale que périphérique. L'évolution métastatique est habituelle avec localisations hépatiques, osseuses et cérébrales fréquentes(8,24).

Pour la plupart des auteurs, le pronostic, l'évolution et la survie par stade des CNEGC sont proches des CPC, moins bonnes que pour les CNPC y compris les carcinomes indifférenciés à grandes cellules, y compris les stades précoces (24–27).

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 (28). 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



Mise à jour 2017

sein des carcinomes à petites ou à grandes cellules (29). Dans une autre publication plus récente, les auteurs analysent le pronostic de différents CNPC de stade précoce IA sur 335 patients. Le caractère anatomopathologique de carcinome neuroendocrine à grandes cellules ressort en analyse univariée comme un facteur de mauvais pronostic en comparaison aux autres types de CNPC de même stade (30).

Une autre équipe (31) a publié récemment 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 CPC). Les cancers de stade opérable y étaient distingués selon qu'ils aient reçu ou non de la radiothérapie, mais sans information sur l'éventualité d'un traitement par chimiothérapie. Par ailleurs, cette étude ne bénéficiait pas d'une relecture anatomopathologique centralisée et couvre la période 2001-2007. Cette équipe retrouve des caractéristiques socio-épidémiologiques et anatomo-cliniques des CNEGC plus proches des autres carcinomes indifférenciés à grandes cellules que des CPC. En analyse de survie globale, les courbes de survie des CNEGC sont plus proches des autres CGC que des CPC, dans l'ensemble de la population aussi bien que chez les patients de stade limité T1 opérés sans radiothérapie complémentaire. En analyse multivariée, la caractéristique CNEGC ne ressort jamais de manière significative.

Au total, après revue de la littérature, les CNEGC se présentent comme des CNPC, mais ont un profil évolutif et un pronostic qui les rapprochent des CPC.

3.1. Le bilan clinique pré-thérapeutique

Il ne présente pas de spécificité. Il s'applique en pratique courante aux pratiques diagnostiques, fibroscopiques 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.
- La scintigraphie osseuse est recommandée en cas de signe d'appel clinique.
- Dans les formes opérables, la réalisation d'une TEP est recommandée (32).

3.2. La classification clinique

Celle utilisée en pratique courante est la classification T.N.M. (cf. Annexe 1).

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

Dans l'état actuel des connaissances, compte tenu des faibles sensibilités et spécificités des marqueurs sériques utilisables dans les CBP, ils ne peuvent influencer ni le bilan d'extension ni la décision thérapeutique initiale. La place des marqueurs tumoraux dans le carcinome neuroendocrine à grandes cellules n'a pas été spécifiquement étudiée (33).

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 carcinomes neuroendocrines à grandes cellules compte tenu du peu de littérature sur le sujet.

Le pronostic péjoratif est essentiellement lié, comme les CPC, à une maladie métastatique précoce.

Plusieurs études de la littérature n'ont plus de valeur aujourd'hui en raison de critères histologiques différents, regroupant CNEGC et carcinoïdes atypiques ou le caractère neuroendocrine sur le marquage à la NSE positif mélangeant donc les CNEGC et les carcinomes indifférenciés à grandes cellules.

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 CNPC ou CPC, radiothérapie...).

4.1. Chimio-sensibilité des CNEGC ?

Plusieurs équipes ont étudié la relation entre la différenciation neuroendocrine de CNPC et la réponse à la chimiothérapie et ont constaté que les CNPC à différenciation neuroendocrine avaient une plus grande probabilité de réponse à la chimiothérapie sans corrélation avec la survie (34,35) et plus récemment Veronesi qui obtient 80% de réponse objective à la chimiothérapie d'induction de 15 patients atteints de CNEGC (36).



4.2. Quel type de Chimiothérapie ?

Les carcinomes neuroendocrines à grandes cellules sont classés dans les carcinomes non à petites cellules mais leur présentation clinique, leur pronostic et leur caractère neuroendocrine avec haut grade de malignité les rapprochent des CPC.

La chimiothérapie la plus adaptée est pour certains une chimiothérapie de "type CNPC" et pour d'autres une chimiothérapie de "type CPC".

Rossi a présenté les premiers résultats d'une étude rétrospective de 74 patients atteints de CNECG 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 et Etoposide 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-Etoposide et de 11 mois pour ceux ayant reçu une association de "type CNPC" ($p < 0,0001$). 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 Etoposide est intéressante dans les CNECG (37-40).

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

Le pemetrexed donne un faible taux de réponse (41,42).

Les taxanes et l'irinotécan semblent plus actifs comme pour les CPC (43,44). Des résultats de Derks *et al.* rapportés par Baudin à l'ESMO 2016 mettent en avant l'efficacité potentielle de Gemcitabine. La publication est attendue.

Les séries 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 réponse(8).

RECOMMANDATION

L'utilisation d'une chimiothérapie «type petites cellules» : sels de platine Etoposide est recommandée en première ligne.

4.3. Radiosensibilité des CNECG ?

Peu d'études spécifiques sur le traitement de CNECG 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 CNECG (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 CNPC de même stade (45). Le rôle de la radiothérapie dans le traitement des CNEG est mal connu mais semble avoir un bénéfice (8,46).

RECOMMANDATION

Dans les stades non résecables, le traitement combiné par radio-chimiothérapie concomitante est recommandé.

4.4. Place de la chirurgie ?

La plupart des études réalisées sur les CNECG portent sur des patients opérés, tout stade confondu avec des taux de morbidité et mortalité correspondants à ceux des autres CNPC.

Les techniques de résection et curage sont classiques.

Aucune étude n'a analysé le rôle propre de la chirurgie en prospectif dans les CNECG.

En 2016, Roesel et son équipe ont analysés, de façon rétrospective, l'évolution de 127 patients porteurs d'un CNECG localisés, traités par chirurgie thoracique (99% de résection complète, survie à 1 an de 83% et survie à 5 ans de 53% avec une faible mortalité peri opératoire) (47).

Il semble admis de tous que la résection chirurgicale doit être proposée dans les formes résecables (40,48,49).



Mise à jour 2017

4.5. 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.

Zacharias, en 2003, a réalisé une analyse rétrospective de 21 patients de stade I, II ou III avec carcinome à grandes cellules à morphologie neuroendocrine 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 (49).

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 ($p=0,0077$) (36). Iyoda a repris l'analyse de 335 patients opérés d'un carcinome bronchique primitif non à petites cellules 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 CNPC et qu'il est nécessaire de réaliser, dans ce groupe histologique, un traitement complémentaire à la chirurgie y compris pour les stades IA (30).

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) (50–52).

Compte tenu de la rareté de ces tumeurs, il n'y a donc pas de séries prospectives de taille adéquate pour proposer des thérapies validées avec niveau de preuve suffisant pour les tumeurs classées pN1, pN2 et pN3. Toutefois, les travaux rétrospectifs présentés ci-dessus incitent à la proposition d'une thérapie adjuvante (40,53).

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

4.6. Traitement des stades métastatiques :

4.6.1. Traitement de première ligne :

Au vue 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 et Etoposide dans les CNEGC (53).

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% (44).

La chimiothérapie doit être à base de sels de platine avec des arguments pour une association « de type petites cellules » avec étoposide (8,46,53).

4.6.2. Traitement de 2^{ème} ligne :

Une seule étude, rétrospective, a analysé l'impact d'un traitement de 2^{ème} ligne.

L'analyse 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% (54).

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).



RECOMMANDATIONS SUR LA PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE DES CNEGC

Une polychimiothérapie par Platine et Etoposide est recommandée pour les stades IV en première ligne. L'indication de chimiothérapie de 2^{ème} ligne doit être discutée au cas par cas en RCP. L'utilisation du pemetrexed n'est pas recommandée.

Les stades IIIA non résécables et IIIB seront traités par une association chimiothérapie (Sels de Platine Etoposide) et radiothérapie concomitante ou séquentielle d'au moins 60 Gy en fonction de la masse tumorale et de l'état clinique du patient.

Les stades N2 « cliniques » doivent être prouvés (preuve histologique) et l'intérêt d'une résection chirurgicale doit être discuté en RCP.

Pour les stades I, II, IIIA résécables :

- La preuve anatomopathologique du caractère endocrine doit être formelle,
- La réalisation d'une TEP est nécessaire pour le *staging* exact,
- La résection chirurgicale doit être proposée dans les stades I et II,
- La chimiothérapie adjuvante doit être proposée pour les stades IB, II et III : 4 cycles de Sels de Platine Etoposide, si l'état du patient le permet,
- Pour les stades IA, les experts ne peuvent pas se prononcer sur l'intérêt de la chimiothérapie adjuvante,
- Pour les pN2, la radiothérapie post-opératoire est conseillée.

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



LES TUMEURS CARCINOÏDES

1. Introduction

Les carcinoïdes typiques (CT) et atypiques (CA) sont des tumeurs rares qui représentent 1 à 2% de toutes les tumeurs bronchiques primitives. Les carcinoïdes sont considérées comme des tumeurs neuroendocrines de bas grade situées à l'une des extrémités du spectre d'agressivité des tumeurs neuroendocrines bronchiques, l'autre extrémité étant représentée par le carcinome bronchique à petites cellules. Il s'agit pourtant de tumeurs malignes en raison de leur agressivité locale et de leur potentiel métastatique. Les CT représentent environ 80% à 90% de l'ensemble des tumeurs carcinoïdes dans les séries chirurgicales publiées (55).

On distingue les CT des CA sur des critères histologiques qui permettent de définir deux classes de tumeurs ayant une survie statistiquement différente. Cette distinction initialement décrite par Travis (56), validée par la classification OMS de 1999, ainsi que dans sa forme révisée en 2004 (1) et non modifiée en 2015 est la suivante :

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

Les autres caractéristiques cytologiques et histologiques (taille du nucléole et pléiomorphisme cellulaire plus marqué dans les CA) ne sont pas considérées comme des éléments différentiels, dans la mesure où elles n'ont pas de signification pronostique démontrée (57).

2. Le diagnostic anatomopathologique

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

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

La majorité des carcinoïdes (80% des cas) expriment les cytokératines, comme les autres tumeurs épithéliales bronchiques. Les marqueurs neuroendocrines sont présents dans tous les carcinoïdes. Les plus utilisés pour le diagnostic sont la chromogranine, la synaptophysine, ainsi que NCAM/CD 56, exprimé par tous les carcinoïdes, alors qu'il ne l'est pas dans les adénocarcinomes papillaires et les hémangiomes sclérosants qui peuvent présenter des difficultés de diagnostic différentiel. En revanche, le *Thyroid Transcription Factor 1* (TTF1) est nettement moins fréquemment exprimé par les tumeurs carcinoïdes (entre 0 et 30 % des cas), que par les CNECG et les CPC (58).

Basée sur des critères uniquement histologiques, la distinction entre CT et CA ne peut se faire avec certitude que sur une pièce opératoire. Elle est beaucoup plus hasardeuse sur de simples biopsies bronchiques et a fortiori sur du matériel cytologique. L'utilisation de l'index de prolifération Ki-67 validée en routine pour la stadification des tumeurs neuroendocrines d'origine digestive n'est actuellement (classification WHO 2015) pas requise pour distinguer les CT des CA, mais peut être utile pour les différencier des tumeurs neuroendocrines plus agressives (CNECG et CPC) sur des fragments biopsiques de petite taille (59). Depuis 2010, un réseau de référence pour la relecture anatomopathologique des tumeurs endocrines (réseau TENPATH) soutenu par l'INCa a été mis en place. Pour plus d'information voir le site www.tenpath.org.



3. Présentation Radio-Clinique et Endoscopique

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

L'association avec un syndrome sécrétoire au diagnostic comme le syndrome carcinoïde (flushes, diarrhée), ou un syndrome paranéoplasique comme un syndrome de Cushing ou une acromégalie est exceptionnelle (2% des carcinoïdes bronchiques) et traduit en général l'existence de métastases ou d'une volumineuse masse tumorale au diagnostic (60). En cas de suspicion de syndrome carcinoïde, il faut réaliser des prélèvements biologiques sanguins de chromogranine A, de sérotonine dont l'interprétation est difficile (faux positif par lyse plaquettaire), et surtout de 5-HIAA sur les urines de 24 heures qu'il faut réitérer à 2 ou 3 reprises, et en respectant les consignes alimentaires (pas de banane ni chocolat).

Enfin, les tumeurs carcinoïdes bronchiques peuvent s'intégrer dans environ 5% des cas(61) dans une Neuro-Endocrinopathie Multiple de Type 1 (NEM 1), maladie génétique autosomique dominante à pénétrance élevée liée à une mutation du gène *NEM 1* situé sur le chromosome 11q13(62) et qui associe par ordre de fréquence décroissante des tumeurs des parathyroïdes (90% des patients), du pancréas endocrine (70 à 90%), de l'antéhypophyse (20 à 40%) et des surrénales (10 à 70%).

La distribution de l'âge au diagnostic est très large, allant de la petite enfance à la neuvième décennie, avec un âge moyen de découverte vers 50 ans. Il existe une discrète prédominance féminine (Ratio= 2/1) chez les moins de 50 ans. L'association avec le tabagisme est probable pour les CA, non démontrée pour les CT.

L'aspect radiologique est celui d'une atelectasie en cas de localisation centrale, ou d'une masse périphérique unique parfois calcifiée (10% des cas) et à contour bien défini, en cas de localisation périphérique. La présentation sous forme de nodules périphériques multiples est exceptionnelle (63).

L'intérêt diagnostique de la scintigraphie utilisant des analogues de la somatostatine (octroscan) est certain, aussi bien pour la réalisation du «*staging*» médiastinal que pour la détection de lésions secondaires. Dans une étude récente, l'utilisation d'octrotide couplé à l'indium 111, détectait toutes les tumeurs primitives et l'ensemble des ré-évolutions métastatiques (64), et d'une façon générale environ 80 % des tumeurs primitives (surtout CT) fixent à l'octroscan. Le PET couplé à des analogues de la somatostatine (68-Ga-DOTA-octrotide 99) a démontré sa supériorité en terme de sensibilité par rapport à l'octroscan mais sa disponibilité reste actuellement extrêmement réduite sur le territoire national.

L'affinité pour le FDG des carcinoïdes est par contre inconstante : 5 des 6 carcinoïdes fixaient en PET-FDG dans une étude rétrospective concernant des tumeurs inférieures à 3 cm (65), et plus récemment, la sensibilité du PET-FDG était évaluée à 75% dans une série de 16 carcinoïdes bronchiques (66). Cette affinité semble en fait inversement proportionnelle au degré d'agressivité, ce qui expliquerait la négativité fréquente des tumeurs bien différenciées en PET-FDG et le mauvais pronostic des tumeurs digestives métastatiques PET-FDG positives (67). Ceci est également illustré par le fait que la sensibilité du PET-FDG est faible (33%) dans la détection de l'extension médiastinale des carcinoïdes intrathoraciques (68) alors que, dans une population de 49 patients(69) présentant une tumeur carcinoïde bronchique métastatique, la sensibilité du PET-FDG était de 92%. Pour toutes ces raisons, un octroscan est recommandé en première intention en cas de suspicion d'atteinte ganglionnaire médiastinale et/ou de dissémination à distance sur le bilan d'imagerie conventionnel. Un PET-FDG pourra être considéré en deuxième intention, en cas de forte suspicion de dissémination et octroscan négatif, surtout s'il s'agit d'un CA.

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



Mise à jour 2017

la réalisation d'une thoracotomie pour hémorragie incontrôlable (70), alors que dans une autre série de moindre ampleur, aucun accident hémorragique significatif n'a été constaté après réalisation de biopsies bronchiques (55). Enfin, l'épithélium de surface est le plus souvent conservé, ce qui explique le caractère non conclusif des brossages ou de la cytologie d'aspiration. La fibroscopie bronchique pourra être complétée par une écho-endoscopie, bien que l'intérêt de cette technique n'ait pas été spécifiquement évaluée dans les carcinoïdes, pour préciser la réalité d'une extension ganglionnaire médiastinale.

Dans 30 à 50 % des cas, la tumeur a une présentation périphérique, inaccessible à l'endoscopie. Dans ces situations, le diagnostic peut être réalisé par ponction transpariétale ou plus fréquemment, par thoracotomie exploratrice.

L'extension au moment du diagnostic diffère de façon sensible selon qu'il s'agit d'un CT ou d'un CA. Dans une série de 142 patients (55), 10% des CT présentaient une atteinte ganglionnaire N1, 3% étaient N2 au diagnostic, aucun ne présentait une atteinte N3, et 1,5% présentaient des métastases hépatiques d'emblée. Ces chiffres étaient sensiblement supérieurs pour les CA, avec respectivement 29% de N1, 14% de N2 et de N3, et 21% de localisation à distance (foie, cerveau), au diagnostic.

RECOMMANDATIONS POUR LA REALISATION DU BILAN D'EXTENSION D'UNE TUMEUR CARCINOÏDE

Lors de la fibroscopie, les experts recommandent la prudence lors de la réalisation des biopsies sur ces tumeurs hyper-vasculaires.

L'interrogatoire à la recherche d'une NEM de type 1 doit être réalisé (histoire familiale évocatrice, hyperparathyroïdie, adénome hypophysaire, etc.), associé à un bilan biologique minimum (calcémie ionisée, PTH, vitamine D) et doit déboucher en cas de doute sur un avis spécialisé.

Un scanner thoracique et abdominal avec acquisitions vasculaires précoces est recommandé comme bilan d'extension pour toutes les tumeurs carcinoïdes. Les explorations osseuses dédiées (octréoscan + IRM) ou cérébrales ne sont recommandées qu'en cas de signe d'appel clinique.

La réalisation d'un octréoscan est recommandée en cas de syndrome sécrétoire ou de métastases ou d'adénopathie hilare ou médiastinale visible au scanner. En cas de suspicion de lésion hépatique, la réalisation d'une IRM est recommandée.

Les syndromes endocriniens doivent être recherchés à l'interrogatoire (flush, diarrhées sécrétoires, malaises). En cas de suspicion clinique, les dosages doivent être réalisés (5HIAA urinaires sur 24 heures réitérés à 2 ou 3 reprises et chromogranine A).

En cas de syndrome carcinoïde, une échographie cardiaque orientée (atteinte valvulaire tricuspидienne et pulmonaire) doit être réalisée.

4. Prise en charge thérapeutique et surveillance post-opératoire (cf. Figure 3)

4.1. Maladies locales et localement avancées

La chirurgie est la pierre angulaire du traitement des tumeurs carcinoïdes bronchiques, et en représente le seul traitement curatif. Elle peut être précédée d'une endoscopie interventionnelle, en cas d'atteinte des gros troncs bronchiques pour lever l'atélectasie sous sténotique et préciser la localisation du pied d'implantation, ce qui permet d'optimiser la réalisation d'une chirurgie d'épargne parenchymateuse (71). Ce geste ne doit pas dispenser de la réalisation d'une chirurgie à visée carcinologique associée à un curage médiastinal soigneux, puisque 5 à 10 % des CT et 20 à 30 % des carcinoïdes atypiques présentent des métastases ganglionnaires au diagnostic (55).

En cas de CT intéressant les gros troncs bronchiques, la chirurgie d'épargne pulmonaire (résection réimplantation ou *sleeve resection* pour les anglo-saxons) doit être préférée à la chirurgie classique puisqu'elle donne des résultats similaires en termes de contrôle local et de survie (72). Elle doit systématiquement être



complétée par un curage ganglionnaire médiastinal. En cas de CT périphérique de petite taille, la réalisation d'une résection limitée (segmentectomie) associée à un curage médiastinal semble donner des résultats non inférieurs à ceux de la lobectomie (73).

Les CA ont le même potentiel d'agressivité loco-régionale que les cancers bronchiques non à petites cellules (74). La prise en charge chirurgicale sera donc la même que pour les CNPC, incluant donc au minimum, et en l'absence de contre-indication, une lobectomie associée à un curage ganglionnaire médiastinal, dont les modalités ont été définies dans le chapitre consacré aux CNPC.

Enfin, la réalisation d'une endoscopie interventionnelle représente une alternative à la chirurgie en cas de contre-indication chirurgicale ou d'exérèse parenchymateuse disproportionnée (75).

Compte tenu de la rareté de ces tumeurs, il n'y a pas de séries prospectives de taille adéquate pour proposer des thérapeutiques validées avec niveau de preuve suffisant pour les tumeurs classées p N1, p N2 et p N3. Par ailleurs, l'intérêt des chimiothérapies ou de la radiothérapie en situation adjuvante n'a jamais été démontré dans les tumeurs endocrines digestives. Dans ces conditions, les auteurs de ce document conseillent que chaque dossier soit discuté de manière multidisciplinaire en RCP avec si possible avis d'expert. **Il faut toutefois signaler ici que dans les tumeurs endocrines digestives, l'attitude standard après résection complète reste la surveillance.**

4.2. Modalités de surveillance post-opératoire

La probabilité de récurrence après chirurgie est de l'ordre de 5 % pour les CT et de plus de 20 % pour les CA (76). Les deux facteurs prédictifs de récurrence identifiés sont le sous-type histologique (CA) et l'existence d'une extension ganglionnaire sur la pièce opératoire. Il n'y a actuellement aucune étude prospective publiée concernant les modalités de récurrence de ces tumeurs, ainsi que les modalités de surveillance post-opératoire. Dans un travail publié en 2013, l'équipe du *Mémorial Sloan-Kettering Cancer Center* (77) a étudié de manière rétrospective les modalités de récurrence d'une cohorte de 337 patients opérés d'un carcinoïde bronchique dans leur institution entre 1993 et 2010, et surveillés par scanner thoracique tous les 6 à 12 mois, avec un suivi médian de 3,5 ans. Vingt-six % des patients présentant un CA, et 3% des CT ont présenté une récurrence. Seuls 2% des patients (6/268) présentant un CTN0 ont présenté une récurrence uniquement sur un mode métastatique (foie 57%, puis os 22%). Le délai médian de récurrence est de 22 mois pour les CA, contre 50 mois pour les CT, 24% des patients récidivant plus de 6 ans après le geste chirurgical. Enfin, 33% des récurrences se sont révélées sur un mode symptomatique, 38% ont été détectées par hasard, et seules 23% ont été détectées par le dépistage systématique par scanner thoracique seul traduisant sa faible rentabilité diagnostique.



RECOMMANDATIONS POUR LA PRISE EN CHARGE ET LE SUIVI DES TUMEURS CARCINOÏDES BRONCHIQUES LOCALES OU LOCALEMENT AVANCEES

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

Pour les carcinoïdes typiques, la chirurgie devra être conservatrice au maximum : la chirurgie minimale doit être une segmentectomie avec curage pédiculaire. En cas d'argument pré-opératoire pour les carcinoïdes atypiques, le traitement devra être une lobectomie avec curage ganglionnaire médiastinal.

Il n'existe actuellement aucun argument pour recommander un traitement complémentaire post-opératoire, quel que soit le statut ganglionnaire. En cas d'envahissement ganglionnaire médiastinal, le dossier devra être discuté en réunion de concertation pluridisciplinaire de recours (Renaten).

Du fait de l'apparition tardive en particulier de métastases hépatiques, la surveillance radioclinique doit être prolongée au moins pendant 10 ans pour les carcinoïdes. Du fait d'une probabilité de récurrence de 2%, l'intérêt d'une surveillance systématique des CTNO n'est pas démontré. L'intérêt de l'octréoscan systématique dans le cadre de la surveillance de lésions opérées à visée curative n'est pas validé. Enfin, une endoscopie bronchique est conseillée après résection-anastomose afin d'évaluer les risques de resténose.

Rythme de surveillance proposé :

- CT-N0 : pas de surveillance systématique. Si celle-ci est néanmoins décidée, privilégier les examens non irradiants (échographie abdominale) et sur une période longue (> 10 ans)
- CT N+ et CA : TDM thoraco-abdominal avec injection et acquisitions vasculaires précoces à 4 mois puis annuelle. Octréoscan et imagerie dédiée en cas de suspicion de récurrence. Durée de surveillance CT + CA : au moins 10 ans

4.3. Maladies métastatiques

-Généralités

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

Compte tenu de la rareté des tumeurs carcinoïdes métastatiques d'origine bronchique, il n'y a pas de séries prospectives de taille adéquate pour proposer des thérapeutiques validées avec un niveau de preuve suffisant. **Il n'y a donc actuellement pas de protocole thérapeutique de référence dans cette situation. Par ailleurs, la plupart des essais thérapeutiques présentés ci-dessous ont concerné des tumeurs carcinoïdes métastatiques d'origine digestive avec pour certains un faible pourcentage de tumeur d'origine bronchique primitive. Néanmoins, une recherche clinique dédiée spécifiquement aux tumeurs carcinoïdes bronchique commence à se développer.** Les recommandations édictées dans ce document émanent donc pour une large part de l'expérience des traitements des tumeurs carcinoïdes digestives. Ces réserves faites, le traitement des tumeurs carcinoïdes métastatiques d'origine bronchique devra faire appel d'une part au contrôle du syndrome sécrétoire et d'autre part au contrôle de la maladie métastatique.

-Le contrôle du syndrome sécrétoire

Le syndrome carcinoïde représente le syndrome endocrinien le plus souvent rencontré (dans 45% des cas) en cas de tumeur carcinoïde métastatique. Il correspond à l'excès de production de sérotonine dans la circulation systémique et se rencontre en cas de métastases hépatiques ou lors de volumineuse tumeur bronchique primitive directement branchée sur la circulation systémique, c'est-à-dire dans toute situation où l'excès de production de sérotonine plasmatique ne peut pas être dégradé par le foie (effet de premier passage hépatique). Ces manifestations comportent l'association d'un flush localisé au visage et au cou et de diarrhées motrices, parfois associés à une bronchoconstriction. Les manifestations sont soit spontanées soit le plus souvent provoquées (stress, absorption d'alcool, de chocolat) et se compliquent une fois sur deux au fil du



Mise à jour 2017

temps d'une atteinte cardiaque (cardiopathie carcinoïde) se manifestant sous la forme d'une insuffisance cardiaque droite à débit conservé par fibrose de la valve tricuspide associée ou non à une atteinte de la valve pulmonaire.

Il doit être traité par les analogues de la somatostatine (SMS). **Son contrôle doit être un préalable à tout geste diagnostique invasif ou toute thérapeutique spécifique (chirurgie, chimiothérapie ou chimio-embolisation) de la maladie métastatique afin d'éviter la survenue d'une crise aiguë carcinoïdienne (flush intense, hypotension sévère ou HTA rebelle, arythmie).**

Les analogues de la SMS sont actuellement considérés comme le traitement de référence des troubles liés à l'hypersécrétion hormonale. En dehors des situations d'urgence qui justifient la réalisation de deux à trois injections sous-cutanées par jour de sandostatine (SDS), ou la mise en place d'un pousse seringue de SDS, la prescription d'emblée de forme retard peut se concevoir en cas de syndrome sécrétoire non menaçant.

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

- **Octréotide LP à 10, 20 ou 30 mg LP en une injection intramusculaire mensuelle.**
- **Lanréotide LP à 60, 90, ou 120 mg LP en une injection sous-cutanée profonde mensuelle.**

Le syndrome sécrétoire finit toutefois par échapper aux analogues de la SMS, la durée de médiane de réponse étant environ de 9 mois. Ce phénomène de tachyphylaxie répond mal aux augmentations des doses et pourrait correspondre soit à une down régulation des récepteurs à la SMS ou à la sélection de clones récepteurs négatifs. L'étude de phase III randomisée contre placebo Telestar présentée à l'ESMO 2015, montre l'efficacité du telotristat etiprate (qui bloque le métabolisme du tryptophane) en cas d'échappement du syndrome sécrétoire aux analogues de la SMS(78), proposant donc une nouvelle piste thérapeutique en cas d'échappement du syndrome sécrétoire. Les demandes d'AMM sont en cours et le produit à ce jour non disponible.

Les analogues retard de la SMS ont également un effet antiprolifératif essentiellement tumorostatique (40% de stabilisation tumorale chez des patients documentés progressifs lors de l'introduction des analogues), mais leur activité tumoricide est faible (réponse objective < 5%) (50). Ils seraient plus efficaces en cas de maladie lentement évolutive, et en cas de faible masse tumorale (pas d'envahissement extra-hépatique) (79).

Leur impact sur la survie globale des patients n'est pas actuellement formellement démontré (80) mais probable puisque il y avait possibilité de « cross over » dans les deux études randomisées contre placebo publiées. Le gain en survie sans progression (SSP) est par contre certain puisque dans les études PROMID (81) utilisant l'octréotide publiée en 2009, et CLARINET utilisant le lanréotide (82) publiée en 2014, la probabilité de progression sous analogue de la SMS par rapport au placebo est réduite de manière hautement significative avec des hazard ratio respectifs de 0,34 (14 versus 6 mois, $p=0,00007$) pour PROMID et de 0,47 (18 mois vs non atteinte, $p<0,001$) pour CLARINET. Il est important de noter que CLARINET s'adressait à des patients présentant des tumeurs digestives ou de primitifs inconnus, non fonctionnelles et présentant des index de prolifération faibles ($Ki-67 < 10\%$).

A la suite de ces études, une extension d'AMM à titre antitumoral a été obtenue pour l'octréotide dans les tumeurs du tube digestif et pour le lanréotide dans toutes tumeurs digestives incluant le pancréas. Enfin, une étude internationale de phase III (SPINET) spécifiquement dédiée aux tumeurs carcinoïdes bronchiques et testant l'effet anti-tumoral du lanréotide est actuellement en cours d'activation sur le territoire. Le profil de tolérance favorable des analogues de la SMS ainsi que leur efficacité démontrée sur la SSP fait proposer leur utilisation en première intention par les experts de l'*European Neuroendocrine Tumor Society* (ENETS) (59) chez des patients présentant un carcinoïde bronchique métastatique lentement progressif avec un faible index de prolifération et fixant à l'octréoscan.



Mise à jour 2017

-Le traitement de la maladie métastatique

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

-La chimiothérapie

Plusieurs études de phase II anciennes ont démontré une certaine efficacité des monothérapies dans les tumeurs carcinoïdes métastatiques d'origine digestive. Les produits qui semblent le plus efficaces en monothérapie sont l'Adriamycine (ADR), le 5Fluorouracile (5FU), le Déticène (DTIC), la Mitomycine (MMC), la Streptozotocine (STZ) avec des taux de réponse objective se situant autour de 20% en phase II (83). Plus récemment, le temolozomide a également montré des signes d'activité et son efficacité serait corrélée à l'activité de l'enzyme méthylguanine ortho methyltransferase (MGMT) (72).

Parmi les bithérapies, l'association STZ/5FU a démontré sa supériorité par rapport au STZ seul dans les tumeurs neuroendocrines bien différenciées du pancréas (84), et est par ailleurs celle qui a été le plus largement étudiée en phase II dans les carcinoïdes métastatiques quelle que soit l'origine du primitif. Une grande étude de phase II/III a comparé l'association STZ/5FU à l'association 5FU/ADR dans une série prospective de 245 patients présentant une tumeur carcinoïde métastatique quelle que soit l'origine du primitif (85). Dans les deux bras, le taux de réponse objective était de 15%, et la médiane de survie significativement augmentée dans le bras 5FU/STZ (24 mois vs 15 mois, $p=0,02$), et ce malgré une survie sans progression identique de 4,5 mois. A l'issue de ces études, on peut remarquer d'une part, la faible durée des réponses (de l'ordre de 4 à 5 mois) quel que soit le protocole utilisé, et l'inactivité constamment retrouvée de l'association Cisplatine-étoposide.

Actuellement et compte tenu de ces résultats décevants, la chimiothérapie n'est donc pas considérée comme un standard thérapeutique et son utilisation ne doit être discutée que chez des patients clairement évolutifs. Compte tenu de la toxicité de l'association ZTZ-FU (toxicité rénale tardive du ZTZ), celle-ci est actuellement abandonnée et des alternatives thérapeutiques sont actuellement préférentiellement utilisées pour les tumeurs carcinoïdes digestives métastatiques soit par FED [association 5FU-Epiadriamycine, Déticène (86)], soit par des associations comportant de l'oxaliplatine comme l'association gemcitabine-oxaliplatine (GEMOX)(87) ou 5Fu-oxaliplatine (FOLFOX). Ces deux associations ont d'ailleurs récemment démontré leur intérêt dans une étude rétrospective incluant spécifiquement des tumeurs carcinoïdes bronchiques avec un taux de réponse objective de 20% et une médiane de SSP de 15 mois(88).

-Le traitement locorégional des métastases

Dans l'immense majorité des cas, il s'agit de métastases hépatiques. Comme précédemment, il faut rappeler que ces métastases hépatiques peuvent rester non évolutives sur de très longues périodes. La réalisation d'un octréoscan et la mise sous analogue de la SMS en cas de syndrome sécrétoire doit être un préalable à toute action thérapeutique.

En cas de métastases hépatiques localisées à un lobe ou en cas de métastases hépatiques uniques (environ 10% des patients) ou localisées à quelques segments ou un lobe, une chirurgie à visée de résection complète doit être effectuée et associée à l'éradication de la tumeur primitive (avis d'expert) et après étude radiologique minutieuse (IRM avec séquences de diffusion indispensable avant toute intervention chirurgicale). Il faut savoir en effet que les lésions découvertes par le chirurgien sont souvent beaucoup plus nombreuses que ne le montrent les échographies et angioscanners qui ne peuvent distinguer avec certitude les lésions inférieures à 5 mm.

En cas d'atteinte hépatique diffuse ou inaccessible à un geste de résection complète, ce qui représente la majorité des situations, une ou plusieurs embolisations ou chimio-embolisations pourront être réalisées en rappelant que ce geste est contre-indiqué en cas de thrombose portale. En effet, les métastases hépatiques des tumeurs carcinoïdes sont le plus souvent très hypervasculaires et dépendantes de la vascularisation artérielle hépatique, ce qui explique l'intérêt potentiel de ces techniques. De nombreux travaux publiés (89–92) ont démontré l'efficacité de ces techniques, aussi bien pour ce qui concerne le contrôle du syndrome sécrétoire (80% des cas), que le contrôle tumoral



Mise à jour 2017

(30 à 80% de réponse objective). La technique optimale d'embolisation (microsphères, (chimio)-embolisation n'est pas définie et probablement à discuter au cas par cas. La présence de radiologues interventionnels experts dans cette technique pour ces tumeurs est indispensable en discussion RCP.

Dans ce contexte, des chirurgies de cytoréduction ont également pu être réalisées, en particulier en cas de syndrome sécrétoire non maîtrisé, avec une efficacité indiscutable. De façon exceptionnelle, des transplantations hépatiques ont également pu être réalisées chez des patients très sélectionnés (jeune âge, tumeur primitive éradiquée, absence de métastases extra-hépatiques, long passé évolutif). Enfin, la radiofréquence est fréquemment combinée avec la chirurgie dans un objectif d'épargne parenchymateuse hépatique.

-Les thérapeutiques ciblées

Le sunitinib a démontré son activité anti-tumorale dans les tumeurs neuroendocrines bien différenciées progressives pancréatiques en doublant la survie sans progression (11 vs 5,5 mois, HR 0,41, $p=0,0001$) par rapport au groupe placebo (93). Le sunitinib a obtenu une AMM dans cette indication et est une alternative de prescription dès la première ligne métastatique. Nous ne disposons actuellement pas de données sur l'activité anti-tumorale du sunitinib dans les tumeurs endocrines intestinales ni dans les carcinoïdes bronchiques.

La seconde thérapie ciblée ayant démontré une activité anti-tumorale dans les tumeurs pancréatiques neuroendocrines différenciées est l'évérolimus (inhibiteur de mtor). Dans l'étude de phase III RADIANT-3 comparant évérolimus contre placebo chez des patients présentant une tumeur neuroendocrine pancréatique différenciée progressive (94) l'éverolimus apporte également un gain significatif de SSP par rapport au groupe placebo (11,4 vs 5,4 mois, HR=0,35 $p<0,001$).

Une deuxième phase III (RADIANT-2) testant l'évérolimus a été consacrée aux tumeurs neuroendocrines différenciées de toutes origines avec antécédent ou syndrome carcinoïde actif au moment de l'inclusion. L'association évérolimus + octréotide comparé au bras de référence octréotide seul, a montré sa supériorité avec un gain de survie sans progression significatif en relecture locale mais non en relecture centralisée (16,4 vs 11,3 mois, HR=0,77, $p=0,026$), sans gain de survie globale probablement en raison d'un cross over autorisé pour les maladies progressives sous octréotide seul (95). Ce gain de SSP est aussi retrouvé dans le sous-groupe des carcinoïdes bronchiques qui représentait 15 % des effectifs de RADIANT-2, soit 44 patients, puisque la SSP passe de 5,5 mois dans le bras octréotide seul *versus* 13,6 mois dans le bras association (96).

Tout récemment, l'étude prospective de phase III RADIANT-4 qui randomisait évérolimus *versus* placebo dans des carcinoïdes avancés non fonctionnels d'origine bronchique (90 patients) et gastro-intestinal a retrouvé un gain significatif de SSP (objectif principal de l'essai) en faveur du bras évérolimus (11 mois vs 3,9, HR=0,48, $p<0,00001$)(97). Cette étude est la première à démontrer de manière objective l'efficacité d'une thérapeutique ciblée dans les carcinoïdes avancés d'origine bronchique. Une extension d'AMM de l'évérolimus pour ces patients a été obtenue au cours de l'été 2016.

Enfin, les résultats de l'étude LUNA¹, première étude prospective s'intéressant exclusivement aux carcinoïdes intra-thoraciques (bronches + thymus, 124 patients inclus) et comportant trois bras (évérolimus/pasiréotide/évérolimus+pasiréotide) ont été présentés à l'ESMO 2016. L'objectif principal de cette phase II randomisée non comparative, qui a inclus à ce jour le plus grand effectif de tumeurs carcinoïdes bronchiques métastatiques dans un travail prospectif, était le pourcentage de patients en survie sans progression à 9 mois dans chacun des bras, l'hypothèse nulle étant de 20%. Cet objectif a été atteint dans les trois bras (pasiréotide 39%, évérolimus 33%, association 58%), avec une tendance en faveur de l'association (étude non comparative) qui devra être confirmée par des travaux ultérieurs.

¹ Ferolla P, Pia Brizzi M, Meyer T, Mansoor, et al. Efficacy and Safety of Pasireotide LAR or Everolimus Alone, or in Combination in Patients With Advanced Carcinoids (NET) of the Lung / Thymus : Results From the Randomized, Phase 2 LUNA Study. Abst 4160, ESMO 2016



Mise à jour 2017

-La radiothérapie vectorisée interne

Historiquement, le premier agent thérapeutique utilisé a été la Méta-Iodo-Benzyl-Guanidine (MIBG) marquée à l'iode 131, chez des patients pour qui la scintigraphie au MIBG montrait une bonne fixation des lésions, ce qui est un pré-requis indispensable. Malheureusement, ceci n'est observé que dans une faible proportion de carcinoïdes métastatiques et avec une activité anti-tumorale très réduite. Une expérience rétrospective portant sur 98 patients publiée en 2004 (98,99) montrait un contrôle des symptômes dans 49% des cas, et une diminution significative des lésions dans 15% des cas. L'octréotide marqué à l'Indium 111 a également été testé dans cette indication avec des résultats globalement superposables, mais la fixation par l'octréotide concerne cette fois-ci environ 90 % des tumeurs carcinoïdes (99). Plus récemment, l'association d'octréotide marqué à l'Yttrium 90[90 Y-DOTA]-TOC a démontré son intérêt dans des tumeurs carcinoïdes de toutes origines avec obtention de réponse morphologique dans environ 30% des cas, au prix de toxicité hématologique et rénale (100,101). Enfin, dans une étude de phase III randomisée récemment publiée dans le NEJM(102), l'octréotide marqué au Lutétium[177 Lutetium-DOTA]-TOC (Lutathera) augmente très significativement la SSP des patients (8,3 mois vs SSP non atteinte, HR=0,209, p<0,0001) par comparaison à l'octréotide seul. Pour l'instant, le lutathera dispose en France d'une ATU de cohorte restreinte aux tumeurs neuroendocrine avancées de l'intestin moyen au stade métastatique ou inopérable, bien différenciées (Ki 67 ≤ 20%) et sur-exprimant des récepteurs à la somatostatine et d'une ATU nominative dans les autres tumeurs neuroendocrines différenciées sur-exprimant les récepteurs à la somatostatine incluant notamment les carcinoïdes bronchiques.

-L'immunothérapie

L'Interféron (IFN) Alpha (Introna®) utilisé à des doses variables (le traitement est en général débuté à 1,5 million d'unités 3 fois par semaine et augmenté jusqu'à 3 voire 5 millions d'unités 3 fois par semaine en fonction de la tolérance hématologique et hépatique) a également démontré une activité dans les tumeurs carcinoïdes métastatiques, avec un impact significatif en terme de réponse biologique mais plus marginal en terme de réponse tumorale avec des taux de réponse objective variant entre 10 et 20% en fonction des séries. Des études d'association Interféron Alpha-chimiothérapie ont été réalisées dans le passé mais manquent trop de puissance statistique pour que l'on puisse en tirer de conclusion. Les résultats d'une étude de phase III de la Fédération Française de Cancérologie Digestive qui randomisait IFN versus 5FU/STZ ont été présentés à l'ASCO 2006 : 62 patients ont été inclus sur les 120 attendus. La survie sans progression (14,5 mois vs 5,5 mois) et la survie médiane (44 mois vs 30 mois) sont en faveur du bras IFN mais la différence n'est pas statistiquement significative probablement en raison de la taille de l'effectif.

L'association interféron-analogues de la somatostatine n'a pas fait l'objet de beaucoup d'études prospectives. Deux études ont permis de montrer que l'adjonction d'interféron en cas de syndrome sécrétoire résistant aux analogues de la somatostatine permettait un contrôle des symptômes chez la majorité des patients sans toutefois démontrer d'activité anti-tumorale (73,74).

Enfin, plus récemment l'intérêt de l'Interféron Gamma a également été étudié dans cette indication, sans démonstration d'une efficacité anti-tumorale (75).

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



RECOMMANDATIONS POUR LA PRISE EN CHARGE DES TUMEURS CARCINOÏDES BRONCHIQUES METASTATIQUES

Pour ces tumeurs, toutes les décisions thérapeutiques doivent être discutées dans le cadre d'une concertation pluridisciplinaire de recours RENATEN avec avis d'experts :

- Rhône-Alpes : catherine.lombard@chu-lyon.fr, Hôpital Edouard Herriot, Place d'Arsonval, 69008 Lyon, téléphone secrétariat : 04.72.11.00.94.
- Auvergne : Réseau RENATEN, itauveron@chu-clermontferrand.fr, CHU Clermont-Ferrand, service endocrinologie

Ces décisions thérapeutiques seront prises après la réalisation systématique préalable d'un octréoscaner, la possibilité de l'inclusion du patient dans un essai thérapeutique devra être systématiquement évoquée.

En cas de tumeur carcinoïde métastatique, non accessible à un geste d'exérèse chirurgicale, non symptomatique et peu évolutive, une surveillance attentive pourra être proposée, même au stade de métastases diffuses. La mise en route d'un traitement antitumoral ne s'imposera qu'en cas de maladie clairement progressive.

En cas de maladie d'emblée symptomatique ou évolutive, il faudra :

- Contrôler en priorité le syndrome sécrétoire, s'il existe, au moyen des analogues de la somatostatine.
- Discuter systématiquement une attitude chirurgicale vis-à-vis des métastases en particulier hépatiques, si la situation locorégionale s'y prête, et associée à une cure radicale de la tumeur primitive. En cas d'impossibilité de résection chirurgicale, et de lésions secondaires hépatiques évolutives, il faudra discuter une ou plusieurs embolisations, chimio-embolisations ou radiofréquence en l'absence de contre-indication.
- Discuter des indications chirurgicales de réduction tumorale si syndrome sécrétoire non contrôlé ou masse hépatique symptomatique prédominante.

En cas de maladie largement disséminée (dissémination extra-hépatique) et lentement évolutive, les analogues de la somatostatine pourront être proposés en première intention, même en l'absence de syndrome sécrétoire.

En cas de maladie largement disséminée et rapidement évolutive sera discuté :

- Soit une thérapeutique ciblée (évérolimus).
- Soit une chimiothérapie.
- Soit une radiothérapie vectorisée interne
- Soit une indication exceptionnelle d'interféron en cas d'échec des autres alternatives thérapeutiques et notamment en cas de syndrome carcinoïde réfractaire



ARBRES DECISIONNELS

1. Arbre décisionnel de prise en charge thérapeutique des carcinomes neuroendocrines a grandes cellules

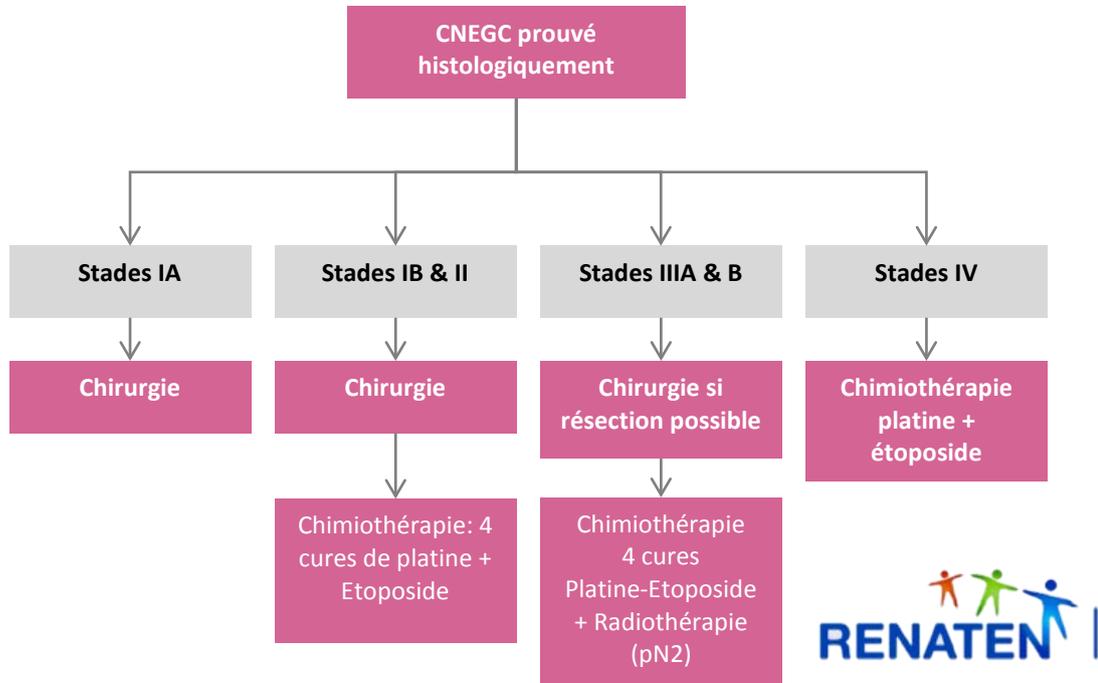


Figure 2 – Algorithme décisionnel pour la prise en charge des carcinomes neuroendocrines a grandes cellules



2. Prise en charge tumeurs carcinoïdes bronchiques métastatiques

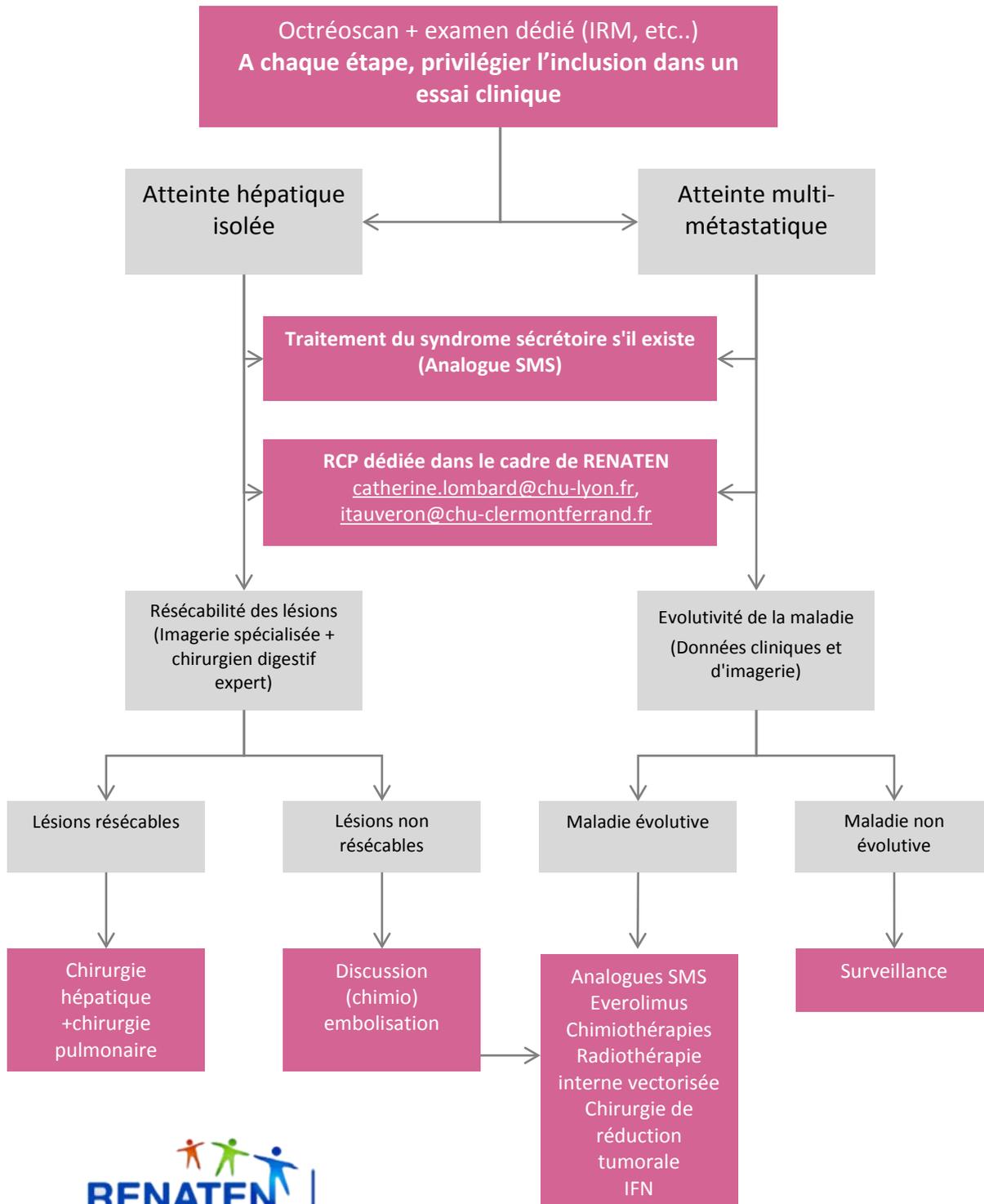


Figure 3 – Algorithme décisionnel pour la prise en charge des tumeurs carcinoïdes bronchiques métastatiques

SMS – Somatostatine ; IFN – Interféron



ANNEXE 1 : CLASSIFICATION TNM 8^{ème} EDITION (IASLC 2015, UICC 2017) (103)

T - Tumeur	Tx	Tumeur primaire non connue ou tumeur prouvée par la présence de cellules malignes dans les sécrétions broncho-pulmonaires mais non visible aux examens radiologiques et endoscopiques.
	T0	Absence de tumeur identifiable.
	Tis	Carcinome <i>in situ</i> .
	T1	Tumeur de 3 cm ou moins dans ses plus grandes dimensions, entourée par du poumon ou de la plèvre viscérale, sans évidence d'invasion plus proximale que les bronches lobaires à la bronchoscopie (c'est-à-dire pas dans les bronches souches).
	T1a	< 1cm
	T1b	≥ 1 cm et < 2 cm
	T1c	≥ 2 cm et < 3 cm
	T2	Tumeur de plus de 3 cm, mais moins de 5 cm , avec l'un quelconque des éléments suivants d'extension : -envahissement de la plèvre viscérale quelle que soit la taille de la tumeur, envahissement d'une bronche souche à toute distance de la carène -existence d'une atélectasie (lobaire ou pulmonaire) - de plus grand diamètre.
	T2a	≥ 3 cm mais < 4 cm
	T2b	≥ 4 cm mais < 5 cm
N - Adénopathies	T3	Tumeur de plus de 5 cm et de moins de 7 cm , ou ayant au moins l'un des caractères invasifs suivants : -atteinte de la paroi thoracique (incluant les tumeurs du sommet), -atteinte du nerf phrénique, -atteinte de la plèvre pariétale ou du péricarde, -nodules tumoraux dans le même lobe.
	T4	Tumeur de plus de 7 cm ou comportant un envahissement quelconque parmi les suivants : -médiastin, -cœur ou gros vaisseaux, -trachée, -diaphragme, -nerf récurrent, -œsophage, -corps vertébraux, -carène, -nodules tumoraux séparés dans deux lobes différents du même poumon.
	Nx	Envahissement loco-régional inconnu.
	N0	Absence de métastase dans les ganglions lymphatiques régionaux.
	N1	Métastases ganglionnaires péri-bronchiques homolatérales et/ou hilaires homolatérales incluant une extension directe.
	N1a	1 seule station N1 atteinte
	N1b	Plusieurs stations N1 atteintes
	N2	Métastases dans les ganglions médiastinaux homolatéraux ou dans les ganglions sous-carénaires
	N2a	1 seule station N2 atteinte sans N1 « <i>skip metastasis</i> »
	N2b	1 seule station N2 avec atteinte N1
N2c	Plusieurs stations N2 atteintes	
N3	Métastases ganglionnaires médiastinales contro-latérales ou hilaires contro-latérales ou scaléniques, sus-claviculaires homo- ou contro-latérales.	
Métastases	M0	Pas de métastase à distance.
	M1	Existence de métastases :
	M1a	Nodules tumoraux séparés dans un lobe controlatéral, ou nodules pleuraux ou pleurésie maligne ou péricardite maligne
	M1b	1 seule métastase dans un seul site métastatique
M1c	Plusieurs métastases dans un seul site ou plusieurs sites atteints	

Tableau 1 – Classification TNM du cancer du poumon (d'après (103))



Remarques

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

CLASSIFICATION PAR STADE

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

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

Figure 4 – Classification des cancers bronchiques en stades



REFERENCES

1. Travis WD, Brambilla E, Nicholson AG, Yatabe Y, Austin JHM, Beasley MB, et al. The 2015 World Health Organization Classification of Lung Tumors: Impact of Genetic, Clinical and Radiologic Advances Since the 2004 Classification. *J Thorac Oncol.* sept 2015;10(9):1243-60.
2. Travis W, Brambilla E, Müller-Hemerlinck H. Pathology and genetics of Tumours of the Lung, pleura, thymus and Heart. Lyon: IARC Press. 2004;344.
3. Brambilla E, Lantuejoul S. [Thoracic neuroendocrine tumors]. *Ann Pathol.* déc 2005;25(6):529-44.
4. Rouquette Lassalle I. [Pulmonary neuroendocrine tumors and preneoplastic lesions]. *Ann Pathol.* janv 2016;36(1):34-43.
5. Travis WD. Advances in neuroendocrine lung tumors. *Ann Oncol.* oct 2010;21 Suppl 7:vii65-71.
6. Iyoda A, Hiroshima K, Moriya Y, Mizobuchi T, Otsuji M, Sekine Y, et al. Pulmonary large cell neuroendocrine carcinoma demonstrates high proliferative activity. *Ann Thorac Surg.* juin 2004;77(6):1891-1895; discussion 1895.
7. Korse CM, Taal BG, van Velthuysen M-LF, Visser O. Incidence and survival of neuroendocrine tumours in the Netherlands according to histological grade: experience of two decades of cancer registry. *Eur J Cancer.* mai 2013;49(8):1975-83.
8. Naidoo J, Santos-Zabala ML, Iyriboz T, Woo KM, Sima CS, Fiore JJ, et al. Large Cell Neuroendocrine Carcinoma of the Lung: Clinicopathologic Features, Treatment, and Outcomes. *Clin Lung Cancer.* sept 2016;17(5):e121-9.
9. 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.
10. Brambilla E. [Classification of broncho-pulmonary cancers (WHO 1999)]. *Rev Mal Respir.* sept 2002;19(4):455-66.
11. 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.
12. Zaffaroni N, De Polo D, Villa R, Della Porta C, Collini P, Fabbri A, et al. Differential expression of telomerase activity in neuroendocrine lung tumours: correlation with gene product immunophenotyping. *J Pathol.* sept 2003;201(1):127-33.
13. Peng W-X, Shibata T, Katoh H, Kokubu A, Matsuno Y, Asamura H, et al. Array-based comparative genomic hybridization analysis of high-grade neuroendocrine tumors of the lung. *Cancer Sci.* oct 2005;96(10):661-7.
14. Hiroshima K, Iyoda A, Shibuya K, Haga Y, Toyozaki T, Iizasa T, et al. Genetic alterations in early-stage pulmonary large cell neuroendocrine carcinoma. *Cancer.* 15 mars 2004;100(6):1190-8.
15. 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.
16. Le Treut J, Sault MC, Lena H, Souquet PJ, Vergnenegre A, Le Caer H, et al. Multicentre phase II study of cisplatin-etoposide chemotherapy for advanced large-cell neuroendocrine lung carcinoma: the GFPC 0302 study. *Ann Oncol.* juin 2013;24(6):1548-52.
17. Carvalho L. Reclassifying bronchial-pulmonary carcinoma: differentiating histological type in biopsies by immunohistochemistry. *Rev Port Pneumol.* déc 2009;15(6):1101-19.
18. 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.
19. Karlsson A, Brunström H, Lindquist KE, Jirström K, Jönsson M, Rosengren F, et al. Mutational and gene fusion analyses of primary large cell and large cell neuroendocrine lung cancer. *Oncotarget.* 8 sept 2015;6(26):22028-37.
20. 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.
21. 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.
22. Rekhtman N, Pietanza MC, Hellmann MD, Naidoo J, Arora A, Won H, et al. Next-Generation Sequencing of Pulmonary Large Cell Neuroendocrine Carcinoma Reveals Small Cell Carcinoma-like and Non-Small Cell Carcinoma-like Subsets. *Clin Cancer Res.* 15 juill 2016;22(14):3618-29.
23. Rouquette Lassalle I. [Pulmonary neuroendocrine tumors and preneoplastic lesions]. *Ann Pathol.* janv 2016;36(1):34-43.
24. 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.
25. 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.
26. Rusch VW, Klimstra DS, Venkatraman ES. Molecular markers help characterize neuroendocrine lung tumors. *Ann Thorac Surg.* sept 1996;62(3):798-809-810.
27. Kozuki T, Fujimoto N, Ueoka H, Kiura K, Fujiwara K, Shiomi K, et al. Complexity in the treatment of pulmonary large cell neuroendocrine carcinoma. *J Cancer Res Clin Oncol.* mars 2005;131(3):147-51.
28. 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.
29. 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):1891-1895; discussion 1895.
30. 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.



Mise à jour 2017

31. Varlotto JM, Recht A, Flickinger JC, Medford-Davis LN, Dyer A-M, DeCamp MM. Lobectomy leads to optimal survival in early-stage small cell lung cancer: A retrospective analysis. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. sept 2011;142(3):538-46.
32. 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.
33. 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):3S3-3S39.
34. Graziano SL, Tatum AH, Newman NB, Oler A, Kohman LJ, Veit LJ, et al. The prognostic significance of neuroendocrine markers and carcinoembryonic antigen in patients with resected stage I and II non-small cell lung cancer. *Cancer Res*. 1 juin 1994;54(11):2908-13.
35. Skov BG, Sørensen JB, Hirsch FR, Larsson LI, Hansen HH. Prognostic impact of histologic demonstration of chromogranin A and neuron specific enolase in pulmonary adenocarcinoma. *Ann Oncol*. mai 1991;2(5):355-60.
36. Veronesi G, Morandi U, Alloisio M, Terzi A, Cardillo G, Filosso P, et al. Large cell neuroendocrine carcinoma of the lung: a retrospective analysis of 144 surgical cases. *Lung Cancer*. juill 2006;53(1):111-5.
37. Rossi G, Cavazza A, Marchioni A, Longo L, Migaldi M, Sartori G, et al. Role of chemotherapy and the receptor tyrosine kinases KIT, PDGFRalpha, PDGFRbeta, and Met in large-cell neuroendocrine carcinoma of the lung. *J Clin Oncol*. 1 déc 2005;23(34):8774-85.
38. 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.
39. Sun J-M, Ahn M-J, Ahn JS, Um S-W, Kim H, Kim HK, et al. Chemotherapy for pulmonary large cell neuroendocrine carcinoma: similar to that for small cell lung cancer or non-small cell lung cancer? *Lung Cancer*. août 2012;77(2):365-70.
40. 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.
41. Monica V, Scagliotti GV, Ceppi P, Righi L, Cambieri A, Lo Iacono M, et al. Differential Thymidylate Synthase Expression in Different Variants of Large-Cell Carcinoma of the Lung. *Clin Cancer Res*. 15 déc 2009;15(24):7547-52.
42. Jalal S, Ansari R, Govindan R, Bhatia S, Bruetman D, Fisher W, et al. Pemetrexed in second line and beyond small cell lung cancer: a Hoosier Oncology Group phase II study. *J Thorac Oncol*. janv 2009;4(1):93-6.
43. Hanna N, Shepherd FA, Fossella FV, Pereira JR, De Marinis F, von Pawel J, et al. Randomized phase III trial of pemetrexed versus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with chemotherapy. *J Clin Oncol*. 1 mai 2004;22(9):1589-97.
44. Niho S, Kenmotsu H, Sekine I, Ishii G, Ishikawa Y, Noguchi M, et al. Combination chemotherapy with irinotecan and cisplatin for large-cell neuroendocrine carcinoma of the lung: a multicenter phase II study. *J Thorac Oncol*. juill 2013;8(7):980-4.
45. Mazières J, Daste G, Molinier L, Berjaud J, Dahan M, Delsol M, et al. Large cell neuroendocrine carcinoma of the lung: pathological study and clinical outcome of 18 resected cases. *Lung Cancer*. sept 2002;37(3):287-92.
46. Pellat A, Wislez M, Svrcek M, Hammel P, Afchain P, André T. [Therapeutic management of poorly differentiated neuroendocrine lung tumors and neuroendocrine carcinomas of the digestive system]. *Bull Cancer*. oct 2016;103(10):880-95.
47. 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. *The Annals of Thoracic Surgery*. mai 2016;101(5):1909-14.
48. Bréchet JM, Postel-Vinay N. [Thoracic oncology]. *Rev Mal Respir*. févr 2006;23(1 Pt 2):255-59.
49. 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.
50. 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):1180-1186-1187.
51. Fournel L, Falcoz PE, Alifano M, Charpentier M-C, Boudaya M-S, Magdeleinat P, et al. Surgical management of pulmonary large cell neuroendocrine carcinomas: a 10-year experience. *Eur J Cardiothorac Surg*. janv 2013;43(1):111-4.
52. Kenmotsu H, Niho S, Ito T, Ishikawa Y, Noguchi M, Tada H, et al. A pilot study of adjuvant chemotherapy with irinotecan and cisplatin for completely resected high-grade pulmonary neuroendocrine carcinoma (large cell neuroendocrine carcinoma and small cell lung cancer). *Lung Cancer*. juin 2014;84(3):254-8.
53. Fasano M, Della Corte CM, Papaccio F, Ciardiello F, Morgillo F. Pulmonary Large-Cell Neuroendocrine Carcinoma: From Epidemiology to Therapy. *J Thorac Oncol*. août 2015;10(8):1133-41.
54. 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.
55. 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.
56. Travis WD, Rush W, Flieder DB, Falk R, Fleming MV, Gal AA, et al. Survival analysis of 200 pulmonary neuroendocrine tumors with clarification of criteria for atypical carcinoid and its separation from typical carcinoid. *Am J Surg Pathol*. août 1998;22(8):934-44.
57. Travis WD, Brambilla E, Nicholson AG, Yatabe Y, Austin JHM, Beasley MB, et al. The 2015 World Health Organization Classification of Lung Tumors: Impact of Genetic, Clinical and Radiologic Advances Since the 2004 Classification. *J Thorac Oncol*. sept 2015;10(9):1243-60.
58. Travis WD, Brambilla E, Burke AP, Marx A, Nicholson AG. Introduction to The 2015 World Health Organization Classification of Tumors of the Lung, Pleura, Thymus, and Heart. *J Thorac Oncol*. sept 2015;10(9):1240-2.
59. Caplin ME, Baudin E, Ferolla P, Filosso P, Garcia-Yuste M, Lim E, et al. Pulmonary neuroendocrine (carcinoid) tumors: European Neuroendocrine Tumor Society expert consensus and recommendations for best practice for typical and atypical pulmonary carcinoids. *Ann Oncol*. août 2015;26(8):1604-20.
60. Hage R, de la Rivière AB, Seldenrijk CA, van den Bosch JMM. Update in pulmonary carcinoid tumors: a review article. *Ann Surg Oncol*. juill 2003;10(6):697-704.
61. Sachithanandan N, Harle RA, Burgess JR. Bronchopulmonary carcinoid in multiple endocrine neoplasia type 1. *Cancer*. 1 févr 2005;103(3):509-15.



Mise à jour 2017

62. 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.
63. Spaggiari L, Veronesi G, Gasparri R, Pelosi G. Synchronous bilateral lung carcinoid tumors: a rare entity? *Eur J Cardiothorac Surg*. août 2003;24(2):334; author reply 335.
64. Musi M, Carbone RG, Bertocchi C, Cantalupi DP, Michetti G, Pugliese C, et al. Bronchial carcinoid tumours: a study on clinicopathological features and role of octreotide scintigraphy. *Lung Cancer*. nov 1998;22(2):97-102.
65. Marom EM, Sarvis S, Herndon JE, Patz EF. T1 lung cancers: sensitivity of diagnosis with fluorodeoxyglucose PET. *Radiology*. mai 2002;223(2):453-9.
66. Daniels CE, Lowe VJ, Aubry M-C, Allen MS, Jett JR. The utility of fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the evaluation of carcinoid tumors presenting as pulmonary nodules. *Chest*. janv 2007;131(1):255-60.
67. Garin E, Le Jeune F, Devillers A, Cuggia M, de Lajarte-Thirouard A-S, Bouriel C, et al. Predictive value of 18F-FDG PET and somatostatin receptor scintigraphy in patients with metastatic endocrine tumors. *J Nucl Med*. juin 2009;50(6):858-64.
68. 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.
69. Bouledrak K, Walter T, Souquet PJ, Lombard-Bohas C. [Metastatic bronchial carcinoid tumors]. *Rev Pneumol Clin*. févr 2016;72(1):41-8.
70. Dusmet ME, McKneally MF. Pulmonary and thymic carcinoid tumors. *World J Surg*. févr 1996;20(2):189-95.
71. Neuburger 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.
72. 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 Cardiothorac Surg*. mai 2002;21(5):888-93.
73. 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.
74. 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.
75. Broxk HAP, Paul MA, Postmus PE, Sutedja TG. Long-term follow-up after first-line bronchoscopic therapy in patients with bronchial carcinoids. *Thorax*. mai 2015;70(5):468-72.
76. Filosso PL, Ferolla P, Guerrero F, Ruffini E, Travis WD, Rossi G, et al. Multidisciplinary management of advanced lung neuroendocrine tumors. *J Thorac Dis*. avr 2015;7(Suppl 2):S163-171.
77. 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.
78. Kulke MH, Hörsch D, Caplin ME, Anthony LB, Bergsland E, Öberg K, et al. Telotristat Ethyl, a Tryptophan Hydroxylase Inhibitor for the Treatment of Carcinoid Syndrome. *J Clin Oncol*. janv 2017;35(1):14-23.
79. Panzuto F, Di Fonzo M, Iannicelli E, Sciuto R, Maini CL, Capurso G, et al. Long-term clinical outcome of somatostatin analogues for treatment of progressive, metastatic, well-differentiated entero-pancreatic endocrine carcinoma. *Ann Oncol*. mars 2006;17(3):461-6.
80. Quaedvlieg PF, Visser O, Lamers CB, Janssen-Heijnen ML, Taal BG. Epidemiology and survival in patients with carcinoid disease in The Netherlands. An epidemiological study with 2391 patients. *Ann Oncol*. sept 2001;12(9):1295-300.
81. Rinke A, Müller H-H, Schade-Brittinger C, Klose K-J, Barth P, Wied M, et al. Placebo-controlled, double-blind, prospective, randomized study on the effect of octreotide LAR in the control of tumor growth in patients with metastatic neuroendocrine midgut tumors: a report from the PROMID Study Group. *J Clin Oncol*. 1 oct 2009;27(28):4656-63.
82. 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.
83. Moertel CG. Karnofsky memorial lecture. An odyssey in the land of small tumors. *J Clin Oncol*. oct 1987;5(10):1502-22.
84. Moertel CG, Hanley JA, Johnson LA. Streptozocin alone compared with streptozocin plus fluorouracil in the treatment of advanced islet-cell carcinoma. *N Engl J Med*. 20 nov 1980;303(21):1189-94.
85. Sun W, Lipsitz S, Catalano P, Mailliard JA, Haller DG, Eastern Cooperative Oncology Group. Phase II/III study of doxorubicin with fluorouracil compared with streptozocin with fluorouracil or dacarbazine in the treatment of advanced carcinoid tumors: Eastern Cooperative Oncology Group Study E1281. *J Clin Oncol*. 1 août 2005;23(22):4897-904.
86. Bajetta E, Ferrari L, Procopio G, Catena L, Ferrario E, Martinetti A, et al. Efficacy of a chemotherapy combination for the treatment of metastatic neuroendocrine tumours. *Ann Oncol*. avr 2002;13(4):614-21.
87. Dussol A-S, Joly M-O, Vercherat C, Forestier J, Hervieu V, Scaozec 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.
88. Walter T, Planchard D, Bouledrak K, Scaozec JY, Souquet PJ, Dussol AS, et al. Evaluation of the combination of oxaliplatin and 5-fluorouracil or gemcitabine in patients with sporadic metastatic pulmonary carcinoid tumors. *Lung Cancer*. juin 2016;96:68-73.
89. 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.
90. Gupta S, Yao JC, Ahrar K, Wallace MJ, Morello FA, Madoff DC, et al. Hepatic artery embolization and chemoembolization for treatment of patients with metastatic carcinoid tumors: the M.D. Anderson experience. *Cancer J*. août 2003;9(4):261-7.
91. 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.
92. Roche A, Girish BV, de Baère T, Baudin E, Boige V, Elias V, Scaozec J-Y, et al. Trans-catheter arterial chemoembolization as first-line treatment for hepatic metastases from endocrine tumors. *Eur Radiol*. janv 2003;13(1):136-40.
93. 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.



Mise à jour 2017

94. Yao JC, Shah MH, Ito T, Bohas CL, Wolin EM, Van Cutsem E, et al. Everolimus for advanced pancreatic neuroendocrine tumors. *N Engl J Med.* 10 févr 2011;364(6):514-23.
95. Pavel ME, Hainsworth JD, Baudin E, Peeters M, Hörsch D, Winkler RE, et al. Everolimus plus octreotide long-acting repeatable for the treatment of advanced neuroendocrine tumours associated with carcinoid syndrome (RADIANT-2): a randomised, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet.* 10 déc 2011;378(9808):2005-12.
96. 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.
97. Yao JC, Fazio N, Singh S, Buzzoni R, Carnaghi C, Wolin E, et al. Everolimus for the treatment of advanced, non-functional neuroendocrine tumours of the lung or gastrointestinal tract (RADIANT-4): a randomised, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet.* 5 mars 2016;387(10022):968-77.
98. Safford SD, Coleman RE, Gockerman JP, Moore J, Feldman J, Onaitis MW, et al. Iodine-131 metaiodobenzylguanidine treatment for metastatic carcinoid. Results in 98 patients. *Cancer.* 1 nov 2004;101(9):1987-93.
99. Nguyen C, Faraggi M, Giraudet A-L, de Labriolle-Vaylet C, Aparicio T, Rouzet F, et al. Long-term efficacy of radionuclide therapy in patients with disseminated neuroendocrine tumors uncontrolled by conventional therapy. *J Nucl Med.* oct 2004;45(10):1660-8.
100. 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.
101. Imhof A, Brunner P, Marincek N, Briel M, Schindler C, Rasch H, et al. Response, survival, and long-term toxicity after therapy with the radiolabeled somatostatin analogue [90Y-DOTA]-TOC in metastasized neuroendocrine cancers. *J Clin Oncol.* 10 juin 2011;29(17):2416-23.
102. 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.
103. Eberhardt WEE, Mitchell A, Crowley J, Kondo H, Kim YT, Turrisi A, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for the Revision of the M Descriptors in the Forthcoming Eighth Edition of the TNM Classification of Lung Cancer. *J Thorac Oncol.* nov 2015;10(11):1515-22.



DECLARATION DES LIENS D'INTERETS

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

AUDIGIER-VALETTE C. : BMS, Boehringer Ingelheim, Bristol Myers Squib, Roche, MSD
BARANZELLI A. : Janssen
BELLIERE A. : Prostrakan
BERARD H. : Roche, Pfizer, GlaxoSmithKline
CADRANEL J. : AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Bristol Myers Squib, Lilly, Novartis, Pfizer, Roche
CHUMBI FLORES W. : Merck
COURAUD S. : AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Chugai, Exact Science, MSD, Novartis, Pfizer, Roche, Sysmex Innostics
DECROISSETTE C. : Boehringer Ingelheim, Bristol Myers Squib, Lilly, Pierre Fabre, Roche
ETIENNE-MASTROIANNI B. : Merck, Roche
FALCHERO L. : Amgen, Astra Zeneca, Boehringer Ingelheim, Novartis, Roche
FOURNEL P. : Amgen, Astellas, Astra Zeneca, Boehringer Ingelheim, Bristol Myers Squib, Lilly, Novartis, Pfizer, Roche, MSD
GERINIERE L. : Cours du Golf, Lilly, Olympus, D'Medica
GIRARD N. : Astra Zeneca, Boehringer, Ingelheim, Bristol Myers Squibb, Clovis, Hopsira, Lilly, MSD, Novartis, Pfizer, Sandoz, Roche, Teva
GONZALEZ G. : Boehringer Ingelheim
GREILLIER L. : Amgen, Astra Zeneca, Boehringer Ingelheim, Bristol Myers Squibb, Lilly, Pfizer, Roche
JANICOT H. : Boehringer Ingelheim, Expertise auprès de l'Assurance Maladie
JEANNIN G. : Boehringer Ingelheim
KIAKOUAMA L. : Merck
LARIVE S. : Boehringer Ingelheim
LE TREUT J. : AstraZeneca
MENNECIER B. : Amgen, AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Bristol Myers Squib, Lilly, MSD, Novartis, Roche, Sandoz,
MERLE P. : AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Bristol Myers Squib
MORO-SIBILOT D. : Ariad, AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Bristol Myers Squib, Lilly, MSD, Novartis, Pfizer, Roche
ODIER L. : Amgen, Lilly
PEROL M. : Amgen, AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Bristol Myers Squib, Lilly, MSD, Novartis, Pfizer, Roche
PERRICHON M. : Boehringer Ingelheim, Lilly
PINSOLLE J. : Pfizer, Roche
SOUQUET P.J. : Amgen, Astellas, AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Bristol Myers Squibb, Chugay, Clovis, Lilly, MSD, Novartis, Pfizer, Pierre fabre, Roche, Sandoz
TIOTU A. : Amgen, AstraZeneca, Bristol Myers Squib, Lilly, Roche, Sandoz

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

La réunion de mise à jour des référentiels (édition 2017) a été organisée par l'Association de Recherche d'Information Scientifique et Thérapeutique en Oncologie Thoracique (ARISTOT).

Les partenaires institutionnels 2017 d'ARISTOT sont : Amgen, Astra Zeneca, Bristol Myers Squib, MSD, Novartis, Pfizer, Roche et Boehringer Ingelheim et Lilly

MENTIONS LEGALES

Les référentiels en oncologie thoracique Auvergne-Rhône-Alpes 2017 sont mis en forme par Le Cancer.fr. Ils sont édités par l'Association de Recherche d'Information Scientifique et Thérapeutique en Oncologie Thoracique (ARISTOT). Ils sont diffusés à titre gratuit par le Réseau Espace Santé Cancer Rhône-Alpes et Le Cancer.fr.

Pour citer le référentiel :

Arpin D, Gérinière L, Lombard-Bohas C et le comité de rédaction des référentiels Auvergne Rhône-Alpes en oncologie thoracique. Référentiel sur les Tumeurs Neuro-endocrines Thoraciques : actualisation 2017. ARISTOT ; 2017. téléchargeable sur <http://espacecancer.sante-ra.fr/Pages/referentiels.aspx> et sur www.lecancer.fr

Arpin D, Gérinière L, Lombard-Bohas C on behalf of the editing committee of Auvergne Rhône-Alpes Guidelines in Thoracic Oncology. [Guidelines on Chest Neuroendocrine Tumors: 2017 Update]. ARISTOT; 2017 [French]. Available from <http://espacecancer.sante-ra.fr/Pages/referentiels.aspx> and from www.lecancer.fr