

Carcinomes NeuroEndocrines bronchiques à Grandes Cellules

Cette référence de bonnes pratiques cliniques, dont l'utilisation s'effectue sur le fondement des principes déontologiques d'exercice personnel de la médecine, a été élaborée par un groupe de travail pluridisciplinaire de professionnels de santé des Dispositifs Spécifiques Régionaux du Cancer de Bourgogne-Franche-Comté (OncoBFC), du Grand Est (NEON) et d'Île-de-France (ONCORIF), en tenant compte des recommandations et réglementations nationales, conformément aux données acquises de la science au 16 mai 2024.

1. Généralités

1.1. Introduction

- Les tumeurs broncho-pulmonaires regroupent différents types histologiques :
 - carcinomes broncho-pulmonaires non à petites cellules : adénocarcinome, carcinome épidermoïde, carcinome indifférencié à grandes cellules
 - carcinomes broncho-pulmonaires à petites cellules.
- Les tumeurs neuroendocrines broncho-pulmonaires forment un groupe hétérogène de tumeur, tant sur le plan histologique qu'immunohistochimique ou moléculaire, mais aussi pronostique et thérapeutique. Elles regroupent les carcinomes neuroendocrines à grandes cellules, les carcinomes bronchiques à petites cellules, les carcinoïdes typiques et atypiques.
- La classification histologique de l'Organisation Mondiale de la Santé pour les tumeurs bronchiques date de 2015 (Travis, 2015). Une actualisation a été réalisée en 2021.

| Types et sous-types histologiques | Code ICDO |
|--|-----------|
| TUMEURS EPITHELIALES | |
| <i>Papillomes</i> | |
| Papillome épidermoïde, SAI | 8052/0 |
| Papillome épidermoïde, inversé | 8053/0 |
| Papillome glandulaire | 8260/0 |
| Papillome épidermoïde et glandulaire mixte | 8560/0 |
| <i>Adénomes</i> | |
| Pneumocytome sclérosant | 8832/0 |
| Adénome alvéolaire | 8251/0 |
| Adénome papillaire | 8260/0 |
| Adénome bronchiolaire / tumeur papillaire muconodulaire ciliée | 8140/0 |
| Cystadénome mucineux | 8470/0 |
| Adénome des glandes muqueuses | 8480/0 |
| <i>Lésions glandulaires précurseurs</i> | |
| Hyperplasie adénomateuse atypique | 8250/0 |
| Adénocarcinome <i>in situ</i> | |
| Adénocarcinome <i>in situ</i> , non mucineux | 8250/2 |
| Adénocarcinome <i>in situ</i> , mucineux | 8253/2 |
| <i>Adénocarcinomes</i> | |
| <i>Adénocarcinome mini-invasif</i> | |
| Adénocarcinome mini-invasif, non mucineux | 8256/3 |
| Adénocarcinome mini-invasif, mucineux | 8257/3 |
| <i>Adénocarcinome non mucineux invasif</i> | |
| Adénocarcinome lépidique | 8250/3 |
| Adénocarcinome acineux | 8551/3 |
| Adénocarcinome papillaire | 8260/3 |
| Adénocarcinome micropapillaire | 8265/3 |
| Adénocarcinome solide | 8230/3 |
| <i>Adénocarcinome mucineux invasif</i> | |
| Adénocarcinome mucineux et non mucineux invasif mixte | 8254/3 |
| Adénocarcinome colloïde | 8480/3 |
| Adénocarcinome fœtal | 8333/3 |
| Adénocarcinome, type entérique | 8144/3 |
| Adénocarcinome, SAI | 8140/3 |
| <i>Lésions précurseurs squameuses</i> | |

| | |
|---|--------|
| Carcinome épidermoïde <i>in situ</i> | 8070/2 |
| Dysplasie squameuse légère | 8077/0 |
| Dysplasie squameuse modérée | 8077/2 |
| Dysplasie épidermoïde sévère | 8077/2 |
| Carcinomes épidermoïdes | |
| Carcinomes épidermoïdes, SAI | 8070/3 |
| Carcinome épidermoïde, kératinisant | 8071/3 |
| Carcinome épidermoïde, non kératinisant | 8072/3 |
| Carcinome épidermoïde basaloïde | 8083/3 |
| Carcinome lymphoépithélial | 8082/3 |
| Carcinomes à grandes cellules | |
| Carcinomes à grandes cellules | 8012/3 |
| Carcinomes adénosquameux | |
| Carcinomes adénosquameux | 8560/3 |
| Carcinomes sarcomatoïdes | |
| Carcinome pléomorphe | 8022/3 |
| Carcinome à cellules géantes | 8031/3 |
| Carcinome à cellules fusiformes | 8032/3 |
| Blastome pulmonaire | 8972/3 |
| Carcinosarcome | 8980/3 |
| Autres tumeurs épithéliales | |
| Carcinome NUT | 8023/3 |
| Tumeur indifférenciée déficiente en SMARCA4 thoracique | 8044/3 |
| Tumeurs de type glande salivaire | |
| Adénome pléomorphe | 8940/0 |
| Carcinome adénoïde kystique | 8200/3 |
| Carcinome épithélial-myoépithélial | 8562/3 |
| Carcinome muco-épidermoïde | 8430/3 |
| Carcinome à cellules claires hyalinisant | 8310/3 |
| Myoépithéliome | 8982/0 |
| Carcinome myoépithélial | 8982/3 |
| TUMEURS NEUROENDOCRINES PULMONAIRES | |
| Lésion précurseur | |
| Hyperplasie diffuse idiopathique des cellules neuroendocrines | 8040/0 |
| Tumeurs neuroendocrines | |
| Tumeur carcinoïde, SAI/tumeur neuroendocrine, SAI | 8240/3 |
| Tumeur carcinoïde/neuroendocrine typique, grade 1 | 8240/3 |
| Tumeur atypique carcinoïde/neuroendocrine, grade 2 | 8249/3 |
| Carcinomes neuroendocriniens | |
| Carcinome à petites cellules | 8041/3 |
| Carcinome combiné à petites cellules | 8045/3 |
| Carcinome neuroendocrinien à grandes cellules | 8013/3 |
| Carcinome neuroendocrinien à grandes cellules combiné | 8013/3 |
| TUMEURS DES TISSUS ECTOPIQUES | |
| Mélanome | 8720/3 |
| Méningiome | 9530/0 |
| TUMEURS MESENCHYMATEUSES SPECIFIQUES DU POUMON | |
| Hamartome pulmonaire | 8992/0 |
| Chondrome | 9220/0 |
| Lymphangiomatose diffuse | 9170/3 |
| Blastome pleuropulmonaire | 8973/3 |
| Sarcome intimal | 9137/3 |
| Tumeur myofibroblastique péribronchique congénitale | 8827/1 |
| Sarcome myxoïde pulmonaire avec fusion EWSR1-CREB1 | 8842/3 |
| PECome | |
| Lymphangioléiomyomatose | 9174/3 |
| PECome bénin | 8714/0 |
| PECome malin | 8714/3 |
| TUMEURS HEMATOLYMPHOÏDES | |

| | |
|---|--------|
| Lymphome au MALT | 7077/3 |
| Lymphome diffus à grandes cellules B, SAI | 9680/3 |
| Granulomatose lymphomatoïde, SAI | 9766/1 |
| Granulomatose lymphomatoïde, grade 1 | 9766/1 |
| Granulomatose lymphomatoïde, grade 2 | 9766/1 |
| Granulomatose lymphomatoïde, grade 3 | 9766/3 |
| Lymphome intravasculaire à grandes cellules B | 9712/3 |
| Histiocytose à cellules de Langerhans | 9751/1 |
| Maladie d'Erdheim-Chester | 9749/3 |

D'après Nicholson, Andrew G et al. "The 2021 WHO Classification of Lung Tumors: Impact of Advances Since 2015." Journal of thoracic oncology : official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer vol. 17,3 (2022): 362-387.

- Cette référence ne traite que des carcinomes neuroendocrines à grandes cellules.

1.2. Épidémiologie

- Sous-estimation de l'incidence du fait des difficultés diagnostiques mais ce sont des tumeurs rares (séries chirurgicales avec incidence de 2,1 % à 3,5 %).
- Tumeurs plus fréquentes chez les hommes et les gros fumeurs.
- Âge médian : 65 ans.
- Profil agressif : les courbes de survie pour chaque stade, sont superposables à celles du carcinome bronchique à petites cellules (Iyoda, 2006).

2. Diagnostic

2.1. Présentation clinique

- Patients peu symptomatiques mais certains signes peuvent se retrouver :
 - toux
 - hémoptysies
 - pneumonie
 - découverte d'un nodule pulmonaire
 - douleur thoracique
 - dyspnée
 - sueurs nocturnes
 - syndrome carcinoïde
 - ou un syndrome paranéoplasique.
- Profil similaire à celui du carcinome bronchique à petites cellules :
 - atteinte ganglionnaire dans 60 à 80 % des cas
 - atteinte métastatique dans 40 % des cas.

2.2. Bilan et staging

- Aucune spécificité radiologique.
- Bilan diagnostique identique à celui des tumeurs broncho-pulmonaires.
- Le staging doit suivre la [dernière classification TNM \(8^{ème} édition\)](#).
- Un TEP-TDM au 18F-FDG et/ou un octréoscan est recommandé pour les stades chirurgicaux.
- Il n'y a aucun intérêt à demander des marqueurs tumoraux.

2.3. Classification TNM 8^{ème} édition (Goldstraw, 2016)

Tumeur primitive (T)

| | |
|----------------|---|
| 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 ≤ 3 cm dans sa plus grande dimension, entourée par du poumon ou de la plèvre viscérale, sans évidence bronchoscopique d'invasion de la bronche souche |
| T1a(mi) | Adénocarcinome minimalement invasif |
| T1a | Tumeur ≤ 1 cm |
| T1b | Tumeur >1 cm et ≤ 2 cm |
| T1c | Tumeur >2 cm et ≤ 3 cm |
| T2 | Tumeur >3 cm et ≤ 5 cm dans sa plus grande dimension et présentant une des caractéristiques suivantes : - envahissement d'une bronche souche quelle que soit sa distance par rapport à la carène mais sans envahissement de la carène - envahissement de la plèvre viscérale - présence d'une atelectasie ou d'une pneumopathie obstructive s'étendant à la région hilare ((sub)lobaire ou pulmonaire) |
| T2a | Tumeur >3 cm et ≤ 4 cm dans sa plus grande dimension |
| T2b | Tumeur >4 cm et ≤ 5 cm dans sa plus grande dimension |
| T3 | Tumeur >5 cm et ≤ 7 cm ou associée à un(des) nodule(s) tumoral(aux) distinct(s) et dans le même lobe, ou ayant au moins un des caractères invasifs suivants : - atteinte de la paroi thoracique (y compris tumeur de Pancoast) - atteinte du nerf phrénique - atteinte de la plèvre pariétale ou du péricarde |
| T4 | Tumeur >7 cm ou associée à un(des) nodule(s) pulmonaire(s) distinct(s) comportant un envahissement quelconque parmi les structures suivantes : médiastin, cœur, gros vaisseaux, trachée, diaphragme, nerf récurrent, œsophage, corps vertébraux, carène, nodules tumoraux séparés dans deux lobes différents du même poumon. |

Adénopathies régionales (N)

| | |
|-----------|---|
| Nx | Envahissement locorégional inconnu |
| N0 | Absence de métastase dans les ganglions lymphatiques régionaux |
| N1 | Métastases ganglionnaires péribronchiques homolatérales et/ou hilaires homolatérales incluant une extension directe |
| N2 | Métastases dans les ganglions médiastinaux homolatéraux ou dans les ganglions sous-carénaux |
| N3 | Métastases ganglionnaires médiastinales controlatérales ou hilaires controlatérales ou scalènes, sus-claviculaires homo- ou controlatérales |

Métastases à distance (M)

| | |
|------------|---|
| Mx | La présence de métastase(s) à distance ne peut être évaluée |
| M0 | Absence de métastase à distance |
| M1 | Présence de métastase(s) à distance : |
| 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 |

Classification par stades

| STADES | 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 |

3. Anatomie pathologique

- La nouvelle [classification](#) OMS de 2021 est à utiliser. Le carcinome neuroendocrine à grandes cellules, une variante des carcinomes à grandes cellules dans la classification OMS 2004, est regroupé dans les carcinomes neuroendocrines de haut grade ([Travis, 2015](#)).
- Les carcinomes neuroendocrines à grandes cellules présentent :
 - une architecture neuroendocrine organoïde insulaire, trabéculaire, palissadique ou en rosette
 - une nécrose importante
 - des cellules tumorales de grande taille à noyau nucléolé et à cytoplasme éosinophile
 - un index mitotique élevé : ≥ 11 mitoses / 2mm²
 - des formes composites possibles avec les carcinomes épidermoïdes, les adénocarcinomes et les carcinomes à petites cellules.
- Il existe des difficultés diagnostiques entre carcinome neuroendocrine à grandes cellules, carcinome bronchique non à petites cellules peu différencié, carcinome à petites cellules et carcinoïde atypique : des prélèvements biopsiques de qualité sont nécessaires. Une relecture de lame fait changer le diagnostic en cancer à petites cellules ou en non à petites cellules avec une composante neuroendocrine dans plus de 30 % des cas ([Derks, 2018](#)) : le but est de guider le traitement en 2^{ème} et 3^{ème} ligne. Une relecture de lame par le [réseau TENPath](#) de façon précoce est recommandée.

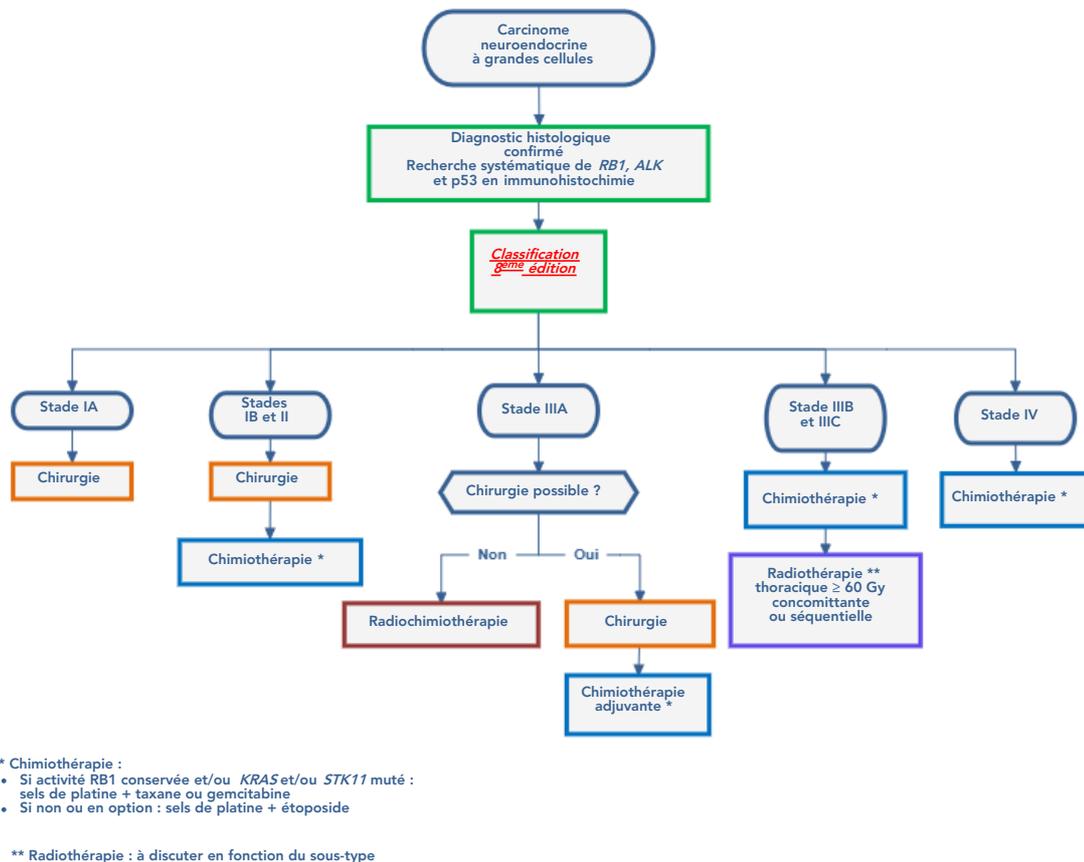
3.1. Marqueurs immunohistochimiques

- **En cas d'aspect morphologique évocateur, étude IHC obligatoire** : chromogranine A, synaptophysine, ISNM1 (marqueur émergent) et CD56 (moins spécifique)
- Le **diagnostic** d'un carcinome neuroendocrine à grandes cellules repose à la fois sur :
 - un aspect morphologique de carcinome neuroendocrine et
 - la positivité d'au moins 1 marqueur neuroendocrine spécifique.En cas d'un seul marqueur exprimé, ce marqueur doit montrer une positivité diffuse.
- Les carcinomes neuroendocrines à grandes cellules expriment au moins un marqueur neuroendocrine, inconstamment TTF1 (50 %) et n'expriment pas P40, ni Napsin A. Environ 50 % perdent Rb.
- **La détermination du Ki67** est utile pour aider à déterminer l'agressivité d'une tumeur ([Travis, 2010](#) ; [Iyoda, 2004](#)) et il est recommandé de réaliser cette immunohistochimie pour différencier le groupe des tumeurs de « haut grade » (cancer bronchique à petites cellules et carcinome neuroendocrine à grandes cellules) des tumeurs de « bas grade » (tumeurs carcinoïdes) ([Fabbri, 2017](#)).
- Les **réarrangements ALK, ROS1 ou RET** sont rares ([Karlsson, 2015](#) ; [Makino, 2016](#) ; [Matsumura, 2015](#)).
- **PD-L1** s'exprime sur les tumeurs de « haut grade » avec une positivité observée surtout sur les cellules immunitaires plutôt que sur les cellules tumorales ([Tsuruoka, 2017](#) ; [Inamura, 2017](#)).

3.2. Biologie moléculaire

- Le **profil génomique** des tumeurs neuroendocrines et leurs anomalies commencent à être analysés ([Miyoshi, 2017](#) ; [Lou, 2017](#)).
- La biologie moléculaire peut permettre de définir des sous-groupes orientant vers un profil adénocarcinome-like (*KRAS-STK11*) ou CPC-like (co-inactivation de Rb et p53) ([George, 2018](#) ; [Rekhtman, 2016](#) ; [Lazaro, 2018](#)). Ces profils pourraient être prédictifs de réponse aux différents types de chimiothérapie motivant la réalisation précoce de ces marqueurs dès le diagnostic ([Derks, 2018](#)).
- Moins de 1 % des cancers broncho-pulmonaires neuroendocrines expriment une mutation de l'*EGFR* ([Makino, 2016](#)) mais les mutations de KRAS sont plus fréquentes ([Rekhtman, 2016](#)).
- Différences pour le diagnostic anatomo-pathologique entre les CBNPC et les carcinomes neuroendocrines à grandes cellules ([Fasano, 2015](#)) : Cf. [Annexe 7.1](#) .

4. Traitement



4.1. Chirurgie

- C'est le traitement de référence pour les stades résécables.
- La chirurgie des N2 est réservée à des cas particuliers : à discuter en RCP.
- Comme pour les autres types histologiques de CBNPC, les stades I à II doivent être opérés en fonction de l'évaluation clinique et fonctionnelle préopératoire ainsi qu'en fonction de l'étendue prévisible de l'exérèse broncho-pulmonaire (Mazières, 2002 ; Iyoda, 2006 ; Kenmotsu, 2014).
- Cf. Annexes : traitements adjuvants et néoadjuvants (Fasano, 2015).
- Les indications de chimiothérapie adjuvante sont les mêmes que pour les autres cancers broncho-pulmonaires réséqués.
- Si l'indication d'une chimiothérapie péri-opératoire est retenue, le doublet recommandé est une association de sels de platine et d'étoposide (Rossi, 2005 ; Iyoda, 2006 ; Sun, 2012 ; Iyoda, 2014).
- 4 cycles sont recommandés en adjuvant.
- L'irradiation prophylactique cérébrale n'est pas recommandée contrairement au carcinome bronchique à petites cellules.
- La radiothérapie postopératoire ne peut être recommandée (essai clinique LUNG ART négatif (Le Pechoux, 2020)). Cependant, pour les tumeurs avec un profil carcinomes petites cellules-like, la radiothérapie est à discuter en RCP.

4.2. Maladies localement avancées non résécables

- Les stades IIIA et IIIB, non résécables, (Cf. Classification) seront traités par une association chimiothérapie (sels de platine/étoposide) et radiothérapie concomitante ou séquentielle d'au moins 66 Gy en fonction de la masse tumorale et de l'état clinique du patient.

4.3. Stade métastatique

- 1^{ère} ligne :
 - plusieurs études ont évalué différentes associations de traitements (Rossi, 2005 ; Fujiwara, 2007 ; Sun, 2012)
 - l'utilisation d'une chimiothérapie de type « petites cellules » (sels de platine/étoposide) est recommandée en 1^{ère} ligne (Cf. [Chimiothérapie des CBPC](#))
 - options :
 - chimiothérapie de type adénocarcinome à proposer dans certains profils de type adénocarcinoma-like (Derks 2018).
 - chimiothérapie de type CBNPC (platine+taxane ou gemcitabine) en cas de conservation d'activité du gène *RB1* dans la tumeur.
- 2^{ème} ligne et ultérieures : pas de traitement validé : à discuter en RCP (CBPC ou CBNPC ou immunothérapie).

Cf. Tableau 7.3 : traitements des stades métastatiques (Fasano, 2015).

4.4. Autres voies de traitement

- *MET*
- Agents anti-angiogéniques
- TKI (*EGFR*) si composante adénocarcinome.

4.5. Recommandations sur la prise en charge des Carcinomes neuroendocrines à grandes cellules

- Pour les stades I, II, IIIA (Cf. [Classification](#)) résécables :
 - TEP-TDM au 18F-FDG nécessaire pour le staging exact
 - une 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/étoposide, si l'état du patient le permet
 - pour les pN2, la radiothérapie postopératoire ne peut être conseillée (essai LUNG ART négatif).
- Les stades N2 « cliniques » doivent être prouvés (preuve histologique) et l'intérêt d'une résection chirurgicale doit être discuté en RCP.
- Les stades IIIA et IIIB, non résécables, (Cf. [Classification](#)) seront traités par une association chimiothérapie (sels de platine/étoposide) et radiothérapie concomitante ou séquentielle d'au moins 60 Gy en fonction de la masse tumorale et de l'état clinique du patient.
- Stades IV :
 - une chimiothérapie par sels de platine et étoposide est proposée en 1^{ère} ligne
 - en option, une chimiothérapie de type adénocarcinome peut être proposée dans certains profils de type adénocarcinoma-like
 - l'indication de chimiothérapie de 2^{ème} ligne doit être discutée au cas par cas en RCP
 - l'inclusion dans les essais thérapeutique doit être privilégiée.

5. Essais cliniques

Mises à jour via le site HECTOR (Hébergement des essais cliniques et thérapeutiques en oncologie régional) : <http://hector-grandest.fr>



6. Bibliographie

- Derks JL, Lebaly N, Thunnissen E, et al. Molecular Subtypes of Pulmonary Large-cell Neuroendocrine Carcinoma Predict Chemotherapy Treatment Outcome. *Clin Cancer Res.* 2018 ; 24(1) : 33-42.
- Fabbri A, Cossa M, Sonzogni A, et al. Ki-67 labeling index of neuroendocrine tumors of the lung has a high level of correspondence between biopsy samples and surgical specimens when strict

counting guidelines are applied.

Virchows Arch. 2017 ; 470(2) : 153-164.

- Fasano M, Della Corte CM, Papaccio F, et al.
Pulmonary Large-Cell Neuroendocrine Carcinoma : From Epidemiology to Therapy.
J Thorac Oncol. 2015 ; 10(8) : 1133-1141.
- Fournel L, Falcoz PE, Alifano M, et al.
Surgical management of pulmonary large cell neuroendocrine carcinomas: a 10-year experience.
Eur J Cardiothorac Surg. 2013 ; 43(1) : 111-114
- Fujiwara Y, Sekine I, Tsuta K, et al.
Effect of platinum combined with irinotecan or paclitaxel against large cell neuroendocrine carcinoma of the lung.
Jpn J Clin Oncol. 2007 ; 37(7) : 482-486.
- Goldstraw P, Chansky K, Crowley J, et al.
The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for Revision of the TNM Stage Groupings in the Forthcoming (Eighth) Edition of the TNM Classification for Lung Cancer.
J Thorac Oncol. 2016 ; 11(1) : 39-51
- George J, Walter V, Peifer M, Alexandrov LB, Seidel D, Leenders F, et al.
Integrative genomic profiling of large-cell neuroendocrine carcinomas reveals distinct subtypes of high-grade neuroendocrine lung tumors.
Nat Commun. 2018;9(1):1048.
- Grand B, Cazes A, Mordant P, et al.
High grade neuroendocrine lung tumors : pathological characteristics, surgical management and prognostic implications.
Lung Cancer. 2013 ; 81(3) : 404-409.
- Harada T, Oizumi S, Ito K, et al.
A phase II study of amrubicin as a third-line or fourth-line chemotherapy for patients with non-small cell lung cancer : Hokkaido Lung Cancer Clinical Study Group Trial (HOT) 0901.
Oncologist. 2013 ; 18(4) : 439-445.
- Inamura K, Yokouchi Y, Kobayashi M, et al.
Relationship of tumor PD-L1 (CD274) expression with lower mortality in lung high-grade neuroendocrine tumor.
Cancer Med. 2017 ; 6(10) : 2347-2356
- Iyoda A, Hiroshima K, Moriya Y, et al.
Prospective study of adjuvant chemotherapy for pulmonary large cell neuroendocrine carcinoma.
Ann Thorac Surg. 2006 ; 82(5) : 1802-1807.
- Iyoda A, Hiroshima K, Moriya Y, et al.
Pulmonary large cell neuroendocrine carcinoma demonstrates high proliferative activity.
Ann Thorac Surg. 2004 ; 77(6) : 1891-1895.
- Iyoda A, Makino T, Koezuka S, et al.
Treatment options for patients with large cell neuroendocrine carcinoma of the lung.
Gen Thorac Cardiovasc Surg. 2014 ; 62(6) : 351-356.
- Karlsson A, Brunnström H, Lindquist KE, et al.
Mutational and gene fusion analyses of primary large cell and large cell neuroendocrine lung cancer.
Oncotarget. 2015 ; 6(26) : 22028-22037.
- Kenmotsu H, Niho S, Ito T, 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. 2014 ; 84(3) : 254-258
- Lázaro S, Pérez-Crespo M, Lorz C, et al.
Differential development of large-cell neuroendocrine or small-cell lung carcinoma upon inactivation of 4 tumor suppressor genes.
Proc Natl Acad Sci U S A. 2019;116(44):22300-22306.
- Le Pechoux C
Abstract LBA3_PR 'An international randomized trial, comparing post-operative conformal radiotherapy (PORT) to no PORT, in patients with completely resected non-small cell lung cancer (NSCLC) and mediastinal N2 involvement. Primary end-point analysis of Lung ART (IFCT-0503, UK NCRI, SAKK) NCT00410683.
Ann Oncol. 2020; 31 :4.
- Lou G, Yu X, Song Z.
Molecular Profiling and Survival of Completely Resected Primary Pulmonary Neuroendocrine Carcinoma.

Carcinomes NeuroEndocrines bronchiques à Grandes Cellules

Clin Lung Cancer. 2017 ; 18 (3) : e197-201.

- Makino T, Mikami T, Hata Y, et al.
Comprehensive Biomarkers for Personalized Treatment in Pulmonary Large Cell Neuroendocrine Carcinoma: A Comparative Analysis With Adenocarcinoma.
Ann Thorac Surg. 2016 ; 102(5) : 1694-1701.
- Matsumura Y, Umemura S, Ishii G, 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. 2015 ; 141(12) : 2159-2170.
- Mazières J, Daste G, Molinier L, et al.
Large cell neuroendocrine carcinoma of the lung : pathological study and clinical outcome of 18 resected cases.
Lung Cancer. 2002. 37(3) : 287-292.
- Miyoshi T, Umemura S, Matsumura Y, et al.
Genomic Profiling of Large-Cell Neuroendocrine Carcinoma of the Lung.
Clin Cancer Res. 2017 ; 23(3) : 757-765.
- Nicholson AG, Tsao MS, Beasley MB, et al.
The 2021 WHO Classification of Lung Tumors : Impact of Advances Since 2015.
J Thorac Oncol. 2022 ; 17(3) : 362-387.
- Niho S, Kenmotsu H, Sekine I, et al.
Combination chemotherapy with irinotecan and cisplatin for large-cell neuroendocrine carcinoma of the lung : a multicenter phase II study.
J Thorac Oncol. 2013 ; 8(7) : 980-984.
- Rami-Porta R, Bolejack V, Crowley J, et al.
The IASLC Lung Cancer Staging Project : Proposals for the Revisions of the T Descriptors in the Forthcoming Eighth Edition of the TNM Classification for Lung Cancer.
J Thorac Oncol. 2015 ; 10(7) : 990-1003
- Rekhtman N, Pietanza MC, Hellmann MD 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. 2016 ; 22(14) : 3618-3629
- Rossi G, Cavazza A, Marchioni A, 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. 2005. 23(34) : 8774-8785.
- Sun JM, Ahn MJ, Ahn JS, 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. 2012 ; 77(2) : 365-370.
- Travis WD.
Advances in neuroendocrine lung tumors.
Ann Oncol. 2010 ; 21 Suppl 7 : vii65-vii71.
- Travis WD, Brambilla E, Nicholson AG, 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. 2015 ; 10(9) : 1243-1260.
- Tsuruoka K, Horinouchi H, Goto Y, et al.
PD-L1 expression in neuroendocrine tumors of the lung.
Lung Cancer. 2017 ; 108 : 115-120.
- Yoshida H, Sekine I, Tsuta K, et al.
Amrubicin monotherapy for patients with previously treated advanced large-cell neuroendocrine carcinoma of the lung.
Jpn J Clin Oncol. 2011 ; 41(7) : 897-901.

7. Annexes

7.1. Diagnostic différentiel entre carcinome bronchique à petites cellules et carcinome neuroendocrine à grandes cellules

TABLE 2. Differential Diagnosis between SCLC and Pulmonary LCNEC

| Feature | LCNEC | SCLC |
|-----------------------------------|--|--|
| Incidence | 2%–3.5% | 15%–20% |
| Clinical features | Male/smoker/older | Male/smoker/older |
| Lung location | Peripheral or midzone | Central |
| Mitotic rate | >11 mitoses/10 high power field | >11 mitoses/10 high power field |
| Cytology | Large cells Abundant cytoplasm Significant nuclear pleomorphism Prominent nucleoli | Small cells Scarce cytoplasm Significant nuclear pleomorphism No prominent nucleoli |
| Growth pattern | Organoid, palisading Abundant necrosis | Diffuse sheets of cells Abundant necrosis |
| IHC | Variable NE marker expression | Variable neuroendocrine marker expression |
| Lymphatic metastases at diagnosis | 60%–80% | 60%–80% |
| Distant metastases at diagnosis | 40% | 60%–70% |
| Five-year survival | 15%–25% | <15% |
| Treatment | Surgery and neoadjuvant or adjuvant chemotherapy and/or RT for early stages (I to II) Chemotherapy and/or RT (stage III) Etoposide- and platinum-based regimens for stage IV | Surgery and concurrent CT and RT (stages I to II) Concurrent CT and RT (stage III) Etoposide- and platinum-based regimens for stage IV |

CT, computed tomography; SCLC, small-cell lung cancer; LCNEC, large-cell neuroendocrine carcinoma; RT, radiotherapy; IHC, immunohistochemistry.

(Fasano, 2015)

7.2. Traitements adjuvant et néoadjuvant

TABLE 3. Adjuvant and Neoadjuvant Setting

| Authors | Study | No. of Patients | Treatment | Survival | p Value |
|-------------------------------|--|-----------------|---|---------------|-----------------|
| Iyoda et al. ³⁴ | Phase II, one-arm nonrandomized | 15 | Cisplatin plus VP-16 | 88.9% at 5 yr | 0.0252 |
| Iyoda et al. ²⁴ | Multivariate analysis | 79 | Platinum based | 88.7% at 5 yr | <0.0001 |
| Kenmotsu et al. ³⁷ | Prospective phase II | 23 | Cisplatin plus irinotecan | 86% at 3 yr | 95% CI, 69%–95% |
| Sarkaria et al. ⁴⁰ | Retrospective review of a prospective database | 25 | Platinum based (20 patients), Platinum/etoposide (15 patients) | 51% at 5 yr | 0.052 |

CI, confidence interval.

(Fasano, 2015)

7.3. Traitements des stades métastatiques

TABLE 4. Metastatic Setting

| Authors | Study | Line | No. of Patients | Treatment | ORR (%) | mPFS (mo) | mOS (mo) |
|-------------------------------|--|--------------------|-----------------|--|--|---|--|
| Fujiwara et al. ⁴² | Retrospective review | First | 22 | Cisplatin + irinotecan (<i>n</i> = 9), platinum + paclitaxel (<i>n</i> = 6), paclitaxel alone (<i>n</i> = 1), cisplatin + vinorelbine (<i>n</i> = 1), cisplatin + docetaxel (<i>n</i> = 1), platinum + etoposide (<i>n</i> = 4) | 59.1%; 55.6% with irinotecan; 71.4% with paclitaxel (95% CI, 38.1–80.1) | 4.1 (95% CI, 3.1–5.1) | 10.3 (95% CI, 5.8–14.8), 10.3 with paclitaxel or irinotecan (95% CI, 0–21.8) |
| Sun et al. ³⁸ | Retrospective review | First | 45 | SCLC regimen group: platinum + etoposide (<i>n</i> = 11); NSCLC regimen group: platinum + taxanes/gemcitabine/pemetrexed/vinorelbine or EGFR-TKIs (<i>n</i> = 34) | 73% in SCLC group vs. 50% in NSCLC group (<i>p</i> = 0.19) | 6.1 in SCLC group vs. 4.9 in NSCLC group (<i>p</i> = 0.41) | 16.5 in SCLC group vs. 9.2 in NSCLC group (<i>p</i> = 0.10) |
| Le Treut et al. ³³ | Prospective, multicenter, single-arm, phase II | First | 29 | Cisplatin + etoposide | — | 5.0 (95% CI, 4.0–7.9) | 8.0 (95% CI, 3.7–7.9) |
| Niho et al. ³⁴ | Prospective, multicenter, phase II | First | 30 | Cisplatin + irinotecan | 46.7% (95% CI, 28.3–65.7) | 5.8 (95% CI, 3.8–7.8) | 12.6 (95% CI, 9.3–16) |
| Yoshida et al. ³⁴ | Retrospective review | Second and/or s.s. | 18 | Amrubicin | 27.7 (95% CI, 9.7–53.5) | 3.1 (95% CI, 0.9–5.7) | 5.1 (95% CI, 2.2–9.7) |

ORR, objective response rate; CI, confidence interval; SCLC, small-cell lung cancer; NSCLC, non-small-cell lung cancer; EGFR, epidermal growth factor receptor; TKIs, tyrosine kinase inhibitors; mPFS, median progression free survival; mOS, median overall survival; s.s., statistically significant.

(Fasano, 2015)