

Carcinomes neuroendocrines à grandes cellules

Ce référentiel, dont l'utilisation s'effectue sur le fondement des principes déontologiques d'exercice personnel de la médecine, a été élaboré par un groupe de travail pluridisciplinaire de professionnels des réseaux régionaux de cancérologie d'Alsace (CAROL), de Bourgogne (ONCOBOURGOGNE), de Champagne-Ardenne (ONCOCHA), de Franche-Comté (ONCOLIE) et de Lorraine (ONCOLOR), en tenant compte des recommandations nationales, et conformément aux données acquises de la science au 16 juillet 2016.

1. Généralités

1.1. Introduction

- Les tumeurs bronchiques regroupent différents types histologiques :
 - carcinomes bronchiques non à petites cellules : adénocarcinome, carcinome épidermoïde, carcinome indifférencié à grandes cellules
 - carcinomes bronchiques à petites cellules.
- Les tumeurs neuroendocrines bronchiques sont 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.
- Ce référentiel 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.
- L'âge médian est de 65 ans.
- Les carcinomes neuroendocrines à grandes cellules ont un profil agressif avec pour chaque stade, des courbes de survie superposables à celles du carcinome bronchique à petites cellules ([Iyoda, 2006](#)).

2. Diagnostic

2.1. Présentation clinique

- Tumeurs agressives.
- Patients peu symptomatiques. Certains signes peuvent se retrouver : toux, hémoptysies, pneumonie, découverte d'un nodule pulmonaire, douleur thoracique, dyspnée, sueurs nocturnes, syndrome carcinoïde ou un syndrome paranéoplasique.
- Atteinte ganglionnaire dans 60 à 80 % des cas et atteinte métastatique dans 40 % des cas (profil similaire à celui du carcinome bronchique à petites cellules).

2.2. Bilan et staging

- Les carcinomes neuroendocrines à grandes cellules n'ont aucune spécificité radiologique.
- Le bilan diagnostique est identique à celui des tumeurs bronchiques.
- Le staging doit suivre la dernière classification TNM (7^{ème} édition 2009).
- Un PET-Scan est recommandé pour les stades chirurgicaux.

2.3. Classification TNM 2009 (7^{ème} édition) de l'UICC

2.3.1. Tumeur primitive (T)

TX	Tumeur qui ne peut être évaluée ou tumeur démontrée par la présence de cellules malignes dans les expectorations ou un lavage bronchique sans visualisation de la tumeur par des examens endoscopiques ou d'imagerie
T0	Pas d'évidence de tumeur primitive
Tis	Carcinome <i>in situ</i>
T1	Tumeur ≤ 3 cm dans sa plus grande dimension, entourée par le poumon ou la plèvre viscérale, sans évidence bronchoscopique d'invasion de la bronche souche
	T1a Tumeur ≤ 2 cm dans sa plus grande dimension
	T1b Tumeur de plus de 2 cm sans dépasser 3 cm dans sa plus grande dimension
T2	Tumeur de plus de 3 cm sans dépasser 7 cm dans sa plus grande dimension ou présentant une des caractéristiques suivantes* : - atteinte de la bronche souche à 2 cm ou plus de la carène - invasion de la plèvre viscérale - présence d'une atélectasie ou d'une pneumopathie obstructive s'étendant à la région hilare sans atteindre le poumon complet
	T2a Tumeur de plus de 3 cm sans dépasser 5 cm dans sa plus grande dimension
	T2b Tumeur de plus de 5 cm sans dépasser 7 cm dans sa plus grande dimension
	* Les tumeurs avec ces caractéristiques sont classées T2a si leur dimension est de 5 cm ou moins
T3	Tumeur de plus de 7 cm ; ou envahissant directement une des structures suivantes : la paroi thoracique (y compris tumeur de l'apex), le diaphragme, le nerf phrénique, la plèvre médiastinale, pariétale ou le péricarde pariétal ; ou une tumeur dans la bronche souche à moins de 2 cm de la carène sans l'envahir ; ou associée à une atélectasie ou une pneumopathie obstructive du poumon entier ; ou présence d'un ou plusieurs nodules distincts dans le même lobe
T4	Tumeur de toute taille envahissant directement une des structures suivantes : médiastin, cœur, gros vaisseaux, trachée, nerf laryngé récurrent, sophage, corps vertébral, carène ; ou présence d'un nodule tumoral distinct dans un autre lobe du poumon atteint.

2.3.2. Adénopathies régionales (N)

NX	Les ganglions régionaux ne peuvent être évalués
N0	Pas de métastase ganglionnaire lymphatique régionale
N1	Métastase(s) dans les ganglions lymphatiques intrapulmonaires, péribronchiques et/ou hilaires homolatéraux, y compris par envahissement direct
N2	Métastase(s) dans les ganglions lymphatiques médiastinaux homolatéraux et/ou sous carinaires
N3	Métastase(s) dans les ganglions lymphatiques médiastinaux controlatéraux, hilaires controlatéraux, scalènes ou sus-claviculaires homo ou controlatéraux.

2.3.3. 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 Au(x) nodule(s) tumoral(aux) distinct(s) dans un lobe controlatéral ; tumeur avec nodules pleuraux ou épanchement pleural (ou péricardique) malin
	M1b Métastase(s) à distance.

2.3.4. Classification par stades

Carcinome <i>in situ</i>	Tx	N0	M0
Stade 0	Tis	N0	M0
Stade IA	T1a, T1b	N0	M0
Stade IB	T2a	N0	M0
Stade IIA	T2b	N0	M0
	T1a, T1b	N1	M0
	T2a	N1	M0
Stade IIB	T2b	N1	M0
	T3	N0	M0
Stade IIIA	T1a, T1b, T2a, T2b	N2	M0
	T3	N1, N2	M0
	T4	N0, N1	M0
Stade IIIB	T4	N2	M0
	Tous T	N3	M0
Stade IV	Tous T	Tous N	M1

3. Anatomopathologie

- La nouvelle classification OMS de 2015 est à utiliser. Le carcinome neuroendocrine à grandes cellules, une variante des carcinomes à grandes cellules dans la classification OMS 2004, va être regroupé dans les tumeurs neuroendocrines de haut grade ([Travis, 2015](#)).
- Les carcinomes neuroendocrines à grandes cellules présentent :
 - une architecture neuroendocrine organoïde insulaire, trabéculaire, palissadique ou rosette
 - une nécrose importante
 - des cellules tumorales de grande taille à noyau nucléolé et à cytoplasme éosinophile
 - un rapport nucléocytoplasmique bas (5-7/10)
 - un index mitotique élevé : ≥ 11 mitoses pour 10 champs au fort grossissement x 40 ($\geq 11/2 \text{ mm}^2$)
 - des formes composites possibles avec les carcinomes épidermoïdes, les adénocarcinomes et les carcinomes à petites cellules. En cas de formes composites avec un carcinome à petites cellules non épidermoïde, la biologie moléculaire doit être réalisée.
- Il existe des difficultés diagnostiques entre tumeur 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.

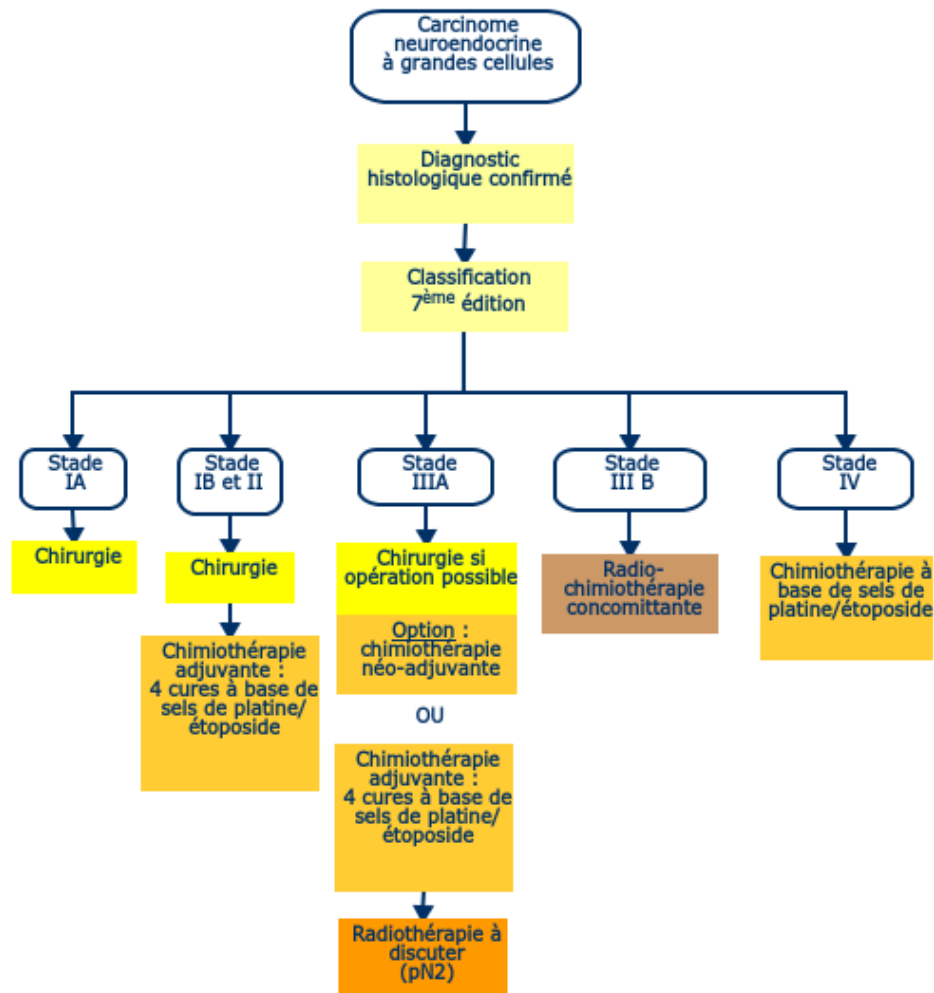
3.1. Marqueurs immunohistochimiques

- **Marqueurs épidermoïdes** : cytokératine (CK) 5/6, protéine 63 (p63) et protéine 40 (p40)
- **Différenciation adénocarcinome** : TTF1, napsin A et CK7
- **Différenciation neuroendocrine** : chromogranine A, synaptophysine et CD56.
- Les carcinomes neuroendocrines à grandes cellules expriment les marqueurs endocrines.
- Le **diagnostic** d'un carcinome neuroendocrine à grandes cellules repose à la fois sur :
 - un aspect morphologique de neuroendocrine
 - et la positivité d'au moins un des 3 marqueurs neuroendocrines. En cas d'un seul marqueur exprimé, ce marqueur doit montrer une positivité dans $\geq 50 \%$ des cellules tumorales examinées.

3.2. Biologie moléculaire

- Niveau d'expression élevé pour : Ki67, Bcl-2, p21, activité des télomérases, anomalies de p53 et absence de Rb.
- Cf. Table 2 : différences pour le diagnostic entre CBNPC et les carcinomes neuroendocrines à grandes cellules ; Fasano, 2015.

4. Traitements



4.1. Chirurgie

- Traitement de référence pour les stades opérables (stades I et II).
- Dans une série de 18 cas, Mazières *et al.* ont rapporté une survie à 1 an de 27 % chez des patients T3 et/ou N2 traités par chirurgie suivie d'une radiothérapie adjuvante (Mazières, 2002).

4.2. Traitement adjuvant

- Les stades I à II doivent être opérés en fonction du bilan d'opérabilité et des antécédents du patient. Les traitements néo-adjuvants, adjuvants sont des options validées pour éviter les récurrences comme pour les carcinomes bronchiques non à petites cellules.
 - En 2006, Iyoda *et al.* ont analysé l'impact d'une chimiothérapie adjuvante par cisplatine-étoposide chez 15 patients opérés d'un carcinome neuroendocrine à grandes cellules de stade IA à IV (11 stades I sur 15). La survie à 5 ans était de 88,9 % contre 47,4 % chez des contrôles historiques. La survie sans progression à 2 ans était respectivement de 86,7 % et

- o de 47,8 % ([Iyoda, 2006](#))
 - o Une autre étude a évalué 4 cycles de cisplatine-irinotécan après chirurgie curative pour des carcinomes neuroendocrines à grandes cellules de stades I à IIIA, la survie sans progression à 3 ans était de 74 % et la survie à 3 ans de 86 % ([Kenmotsu, 2014](#)).
 - o Cf. [Table 3 : traitements adjuvant et néo-adjuvant ; Fasano, 2015](#).
- Pour les stades localement avancés, l'utilisation de la radiothérapie postopératoire est à discuter.
 - L'irradiation prophylactique cérébrale n'est pas recommandée contrairement au carcinome bronchique à petites cellules.

4.3. Stade métastatique

- Cf. [Chimiothérapie de CBPC](#)
 - o L'étude de Rossi *et al.* en 2005, chez 83 patients a utilisé une chimiothérapie par cisplatine-étoposide avec un taux de réponse de 29 % ([Rossi 2005](#)).
 - o En 2007, l'étude de Fujiwara *et al.* a évalué cisplatine et irinotécan/taxanes/vinorelbine/étoposide ou paclitaxel seul chez 22 patients. Sous sels de platine + paclitaxel ou irinotécan, les taux de réponse étaient respectivement de ORR=71,4 % et de ORR=55,6 %, avec une médiane de survie de 10,3 mois et une survie à 1 an de 43 % ([Fujiwara, 2007](#)).
 - o L'étude de Sun *et al.* sur 45 tumeurs neuroendocrines à grandes cellules a analysé un traitement par sels de platine-étoposide ou irinotécan pour 24,4 % des cas (traitement du carcinome bronchique à petites cellules) et par sels de platine-gemcitabine, vinorelbine, pemetrexed, ou taxane ou TKI pour 75,6 % d'entre elles (traitement du carcinome bronchique non à petites cellules). La survie globale était de 16,5 mois pour les chimiothérapies de type carcinomes à petites cellules versus 9,2 mois pour les chimiothérapies de type carcinomes non à petites cellules. Les résultats étaient identiques pour la survie sans progression (6,1 versus 4,9 mois) et le taux de réponse (73 % versus 50 %) ([Sun, 2012](#)).
 - o En 2^{ème} ligne, une étude rétrospective sur 18 patients après une 1^{ère} ligne par sels de platine, a utilisé l'amrubicine. Le taux de réponse était de 27,7 %, la survie sans progression était de 3,1 mois et la survie globale de 5,1 mois ([Harada, 2013](#)).
 - o Cf. [Table 4 : traitements des stades métastatiques ; Fasano, 2015](#).

4.4. Autres voies de traitement

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

5. Bibliographie

- Fasano M, Della Corte CM, Papaccio F *et al.*
Pulmonary Large-Cell Neuroendocrine Carcinoma: From Epidemiology to Therapy.
[J Thorac Oncol. 2015 ;10:1133-41.](#)
- 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 ;43:111-4](#)
- 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 ;37:482-6.](#)

- Grand B, Cazes A, Mordant P *et al.*
High grade neuroendocrine lung tumors: pathological characteristics, surgical management and prognostic implications. [Lung Cancer. 2013 ;81:404-9.](#)
- 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;18:439-45.](#)
- Iyoda, A, Hiroshima K, Moriya Y *et al.*
Prospective study of adjuvant chemotherapy for pulmonary large cell neuroendocrine carcinoma.
[Ann Thorac Surg, 2006. 82: p. 1802-7. "](#)
- 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 ;84:254-8](#)
- Mazieres 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: p. 287-92. "](#)
- 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 ;8:980-4.](#)
- 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: p. 8774-85.](#)
- 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 ;77:365-70.](#)
- 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 ;10:1243-60. "](#)
- 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 ;41:897-901.

6. Annexes

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

TABLE 2. Differential Diagnoses 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

6.2. Traitements adjuvant et néo-adjuvant

TABLE 3. Adjuvant and Neoadjuvant Setting

Authors	Study	No. of Patients	Treatment	Survival	p Value
Iyoda et al. ³⁶	Phase II, one-arm nonrandomized	15	Cisplatin plus VP-16	88.9% at 5 yr	0.0252
Iyoda et al. ²⁸	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

6.3. 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. ⁵⁰	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. ⁵⁵	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. ⁵⁶	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. ⁵⁸	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