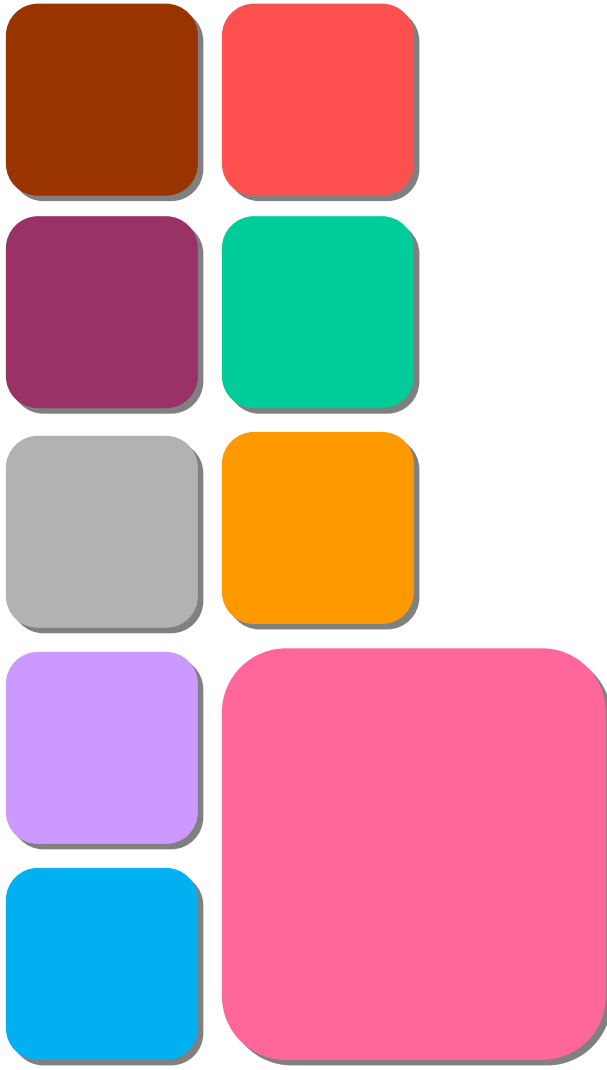


Mise à jour
2011
Octobre



Référentiel en oncologie
Rhône-Alpes-Auvergne

**Tumeurs
Neuro-Endocrines**



COORDINATEUR : Dominique Arpin (Mâcon), Laurence Gérinière (Lyon), Catherine Lombard-Bohas (Lyon)

COMITE DE RÉDACTION: Dominique Arpin (Macon), Axel Aubert (Grenoble), Maxime Aubert (Grenoble), Stéphanie Audras-Luciani (Bourgoin Jallieu), Virginie Avrillon (Lyon), Bernardino De Bari (Lyon), Aurélie Béllière (Clermont Ferrand), Michelle Bertocchi (Annecy), Pierre Bombaron (Lyon), Karima Bouledrak (Lyon), Pierre Yves Brichon (Grenoble), Philippe Brun (Valence), Jean Baptiste Chadeyras (Clermont Ferrand), B Caillet (Lyon), Marie-Laure Chambonnière, (St Etienne), Olivier Chapet (Lyon), Marie Coudurier (Chambery), Sébastien Couraud (Lyon), Marie Helène Dauplat (Clermont Ferrand), Chantal Decroisette (Annecy), Eric Delaroche (Lyon), Mojgan Devouassoux (Lyon), Samia Diab (Grenoble), Jean Marc Dot (Lyon), Chantal Donné (Lyon), Lionel Falchero (Villefranche), Eric Fauchon (St Julien en Genevois), Gilles Frey (St Etienne), Pierre Fournel (St Etienne), Philippe Fournieret (Chambery), Nathalie Freymond (Lyon), Laurence Gérinière (Lyon), Nicolas Girard (Lyon), Valérie Grangeon (Roanne), Benoit Guibert (Lyon), Stéphane Hominal (Annecy), Sylvie Isaac (Lyon), Henri Janicot, (Clermont Ferrand), Gaëlle Jeannin (Clermont Ferrand), Lisa Laffay (Lyon), David Kazmarek (St Etienne), Jean Louis Kemeny (Clermont Ferrand), Lize Kiakouma (Lyon), Serge Kouzan (Chambery), Sébastien Larivé (Macon), Sylvie Lantuéjou (Grenoble), Myriam Locatelli (Lyon), Catherine Lombard-Bohas (Lyon), Dominique Maisonneuve (Lyon), Bénédicte Mastroianni (Lyon), Isabelle Martel-Lafay, Jean Michel Maury (Lyon), Patrick Merle (Clermont Ferrand), Denis Moro-Sibilot (Grenoble), Pierre Mulsant (Lyon), Adel Naamee (Clermont Ferrand), Hélène Nagy-Mignotte (Grenoble), Luc Odier (Villefranche), Jean Marc Peloni (Lyon), Alain Penet (Lyon), Maurice Pérol (Lyon), Emilie Perrot (Lyon), Robert Riou (Valence), Mayeul Tabutin (Lyon), Ronan Tanguy (Lyon), Pierre-Jean Souquet (Lyon), Bruno Taviot (Chalon sur Saône), Yoann Thibout (St Etienne), Françoise Thivolet-Bejui (Lyon), Anne-Claire Toffart (Grenoble), François Tronc (Lyon), Julie Villa (Grenoble), M Zouai (Valence).

EXIGENCES DE QUALITE DANS LA PRISE EN CHARGE DES CANCERS BRONCHIQUES

- Les modalités de prise en charge du patient font l'objet d'une discussion pluridisciplinaire, tenant compte de son âge, de ses co-morbidités, 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.
- 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'onco-génétique sera proposée. Le patient a la possibilité de participer à des protocoles de recherche clinique.

METHODES DE «COTATION»

Evidence	Bénéfice Substantiel	Bénéfice modéré	Bénéfice minimale	Pas de bénéfice
Bonne	A	B	C	D
Modeste	B	B	C	D
Faible	C	C	C	D

ABREVIATIONS

AUC	Aire sous la Courbe
CBPC	Carcinome Bronchique à Petites Cellules
FCH	Facteurs de Croissance Hématopoïétique
ICP	Irradiation Cérébrale Prophylactique
IRM	Imagerie par Résonance Magnétique
IV	Intraveineux
J	Jour
PS	Performance Status
RC	Réponse Complète
RP	Réponse Partielle
TDM	Tomodensitométrie
TNM	Tumor – Nodes – Metastasis



SOMMAIRE

EXIGENCES DE QUALITE DANS LA PRISE EN CHARGE DES CANCERS BRONCHIQUES	3
METHODES DE «COTATION»	3
ABREVIATIONS	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 préthérapeutique</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>Chimiosensibilité des CNECG ?</i>	9
4-2. <i>Quel type de Chimiothérapie ?</i>	9
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 résécables</i>	10
LES TUMEURS CARCINOÏDES	12
1. Introduction	12
2. Le diagnostic anatomopathologique.....	12
3. Présentation Radio-Clinique et Endoscopique.....	13
4. Prise en charge thérapeutique (cf Annexe 2).....	15
4-1. <i>Maladies locales et localement avancées</i>	15
4-2. <i>Maladies métastatiques</i>	16
ANNEXE 1 - CLASSIFICATION IASLC / UICC 2009	22
T - TUMEUR PRIMAIRE	22
N - GANGLIONS REGIONAUX (cf schéma)	23
M - METASTASES	23
CLASSIFICATION PAR STADE	23
ANNEXE 2 : ARBRE DECISIONNEL DE PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE DES CARCINOMES NEUROENDOCRINES A GRANDES CELLULES	24
ANNEXE 3 : ARBRE DECISIONNEL PRISE EN CHARGE TUMEURS CARCINOÏDES BRONCHIQUES METASTATIQUES	25

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 a été réactualisée en 2004 :

Classification histologique des tumeurs pulmonaires de 2004¹ (partie concernant les tumeurs épithéliales).

1-Tumeurs épithéliales

1.1. Bénignes

- 1.1.1. Papillomes
 - 1.1.1.1. Papillomes épidermoïdes
 - 1.1.1.2. Papillomes glandulaires
 - 1.1.1.3. Papillomes mixtes
- 1.1.2. Adénomes
 - 1.1.2.1. Adénome alvéolaire
 - 1.1.2.2. Adénome papillaire
 - 1.1.2.3. Adénome type glande salivaire
 - 1.1.2.4. Cysadénome mucineux

1.2. Lésions préinvasives

- 1.2.1. Dysplasie squameuse : carcinome *in situ*
- 1.2.2. Hyperplasie adénomameuse atypique
- 1.2.3. Hyperplasie neuroendocrine diffuse pulmonaire idiopathique

1.3. Malignes

- 1.3.1. Carcinome épidermoïde
 - 1.3.1.1. Papillaire
 - 1.3.1.2. A cellules claires
 - 1.3.1.3. A petites cellules
 - 1.3.1.4. Basaloïde
- 1.3.2. **Carcinome à Petites cellules**
 - 1.3.2.1. **Carcinome à petites cellules composite**

1.3.3. Adénocarcinome

- 1.3.3.1. Adénocarcinome de sous type mixte
- 1.3.3.2. Acineux
- 1.3.3.3. Papillaire
- 1.3.3.4. Carcinome Bronchioloalvéolaire
- 1.3.3.5. Adénocarcinome solide avec formation de mucus

1.3.4. Carcinome à Grandes cellules

1.3.4.1. **Carcinome neuroendocrine à grandes cellules**

1.3.4.1.1 **Carcinome neuroendocrine à grandes cellules composite**

- 1.3.4.2. Carcinome basaloïde
- 1.3.4.3. Carcinome pseudolymphoépithélial
- 1.3.4.4. Carcinome à cellules claires
- 1.3.4.5. Carcinome à grandes cellules avec phénotype rhabdoïde
- 1.3.5. Carcinome adénoquameux
- 1.3.6. Carcinome Sarcomatoïde
- 1.3.7. Tumeur Carcinoïde
 - 1.3.7.1. **Carcinoïde typique**
 - 1.3.7.2. **Carcinoïde atypique**
- 1.3.8. Carcinome de type glande salivaire

¹ Travis WD, Brambilla E, Müller-Hemerlinck HK, et al. Eds : World Health Organization Classification of tumours. Pathology and genetics of Tumours of the Lung, pleura, thymus and Heart. IARC Press: Lyon 2004.

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 ces dernières années.**

OMS (1981)	Gould-Warren (1985)	Travis et al. (1991)
Carcinoïde typique	Carcinoïde bronchique	Carcinoïde typique
Carcinoïde atypique	Carcinoïde bien différencié	Carcinoïde atypique
	CNE à cellules intermédiaires	CNE à gdes cellules
Carcinome à ptes cellulles	CNE à ptes cellules	Carcinome à ptes cellules

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 atypiques (CA)**
- **les tumeurs carcinoïdes typiques (CT)**

Les critères reconnus actuellement pour le diagnostic de ces tumeurs sont ceux de TRAVIS *et al.* :

- **Tumeur carcinoïde typique** : tumeur à morphologie carcinoïde avec moins de 2 mitoses par 2 mm² (10 HPF), pas de nécrose, et taille de 0.5 cm ou plus.
- **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** :
 - 1-Tumeur à morphologie neuroendocrine en MO (architecture organoïde, palissadique, rosette, trabéculaire)
 - 2-Index mitotique élevé : ≥ 11 mitoses par 2 mm² (10 HPF), moyenne de 70 par 2mm² (10 HPF)
 - 3-Nécrose (souvent de larges zones)
 - 4- Caractéristiques cytologiques : grande taille cellulaire (≥ 33 µm), ratio nucléocytoplasmique bas, chromatine vésiculeuse et/ou nucléoles fréquents. Certaines tumeurs peuvent avoir une chromatine fine et absence de nucléoles. Cytoplasme finement granuleux éosinophile.
 - 5- Un ou plusieurs marqueurs neuroendocrines positifs en immunohistochimie (en dehors de le NSE) et/ou granules neuroendocrines en microscopie électronique.
- **Carcinome à petites cellules** :
 - 1-Petite taille des cellules (en général < au diamètre de trois petits lymphocytes).
 - 2-Rapport nucléocytoplasmique haut.
 - 3-Chromatine nucléaire finement granuleuse, nucléoles absents ou invisibles.
 - 4-Index mitotique élevé : ≥11 mitoses par 2 mm² (10 HPF), moyenne de 80 par 2 mm² (10 HPF)
 - 5-Nécrose fréquente, souvent en larges plages.

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 neuroendocrines à grandes cellules et les carcinomes à petites cellules².

² Brambilla E *Ann Pathol* 2005 Dec; 25 (6): 529-44

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 : REFERENTIEL - CANCERS BRONCHIQUES A 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 (18 cas opérés recensés au HCL entre 1985 et 1999³) 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^{4,5,6}.

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.

³ Thèse Isabelle ARNAUD, UCLB Lyon I, 6/12/2000

⁴ Travis. *Am J Surg Pathol* 1991;15:529-553

⁵ Wick *Am j Clin Pathol* 1992;97:796-805

⁶ Brambilla *Rev Mal Respir* 2002;19:445-66

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.

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 thoracique⁷. 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 voir une biopsie bronchique ou ganglionnaire de petite taille.

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 (B).

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 90% des cas. Leur localisation est plus souvent proximale que périphérique. L'évolution métastatique est majoritaire.

Comme dans les autres carcinomes bronchiques primitifs, il peut exister un syndrome paranéoplasique (Sd de Lambert-Eaton, Sd de Verner-Morrison, rétinopathie paranéoplasique, etc ...).

Pour la plupart des auteurs, la gravité, 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^{8,9,10}.

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 négatif¹¹. En 2002, cette même équipe rapporte une nouvelle analyse avec un nombre de patients plus important et constate que le caractère neuroendocrine est un facteur pronostic indépendant au sein des carcinomes à petites ou à grandes cellules¹². 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 stade¹³.

Une autre équipe¹⁴ 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 gdes cellules et 35304 CPC). Les cancers de stade opérables y étaient distingués en fonction qu'ils aient reçus ou non de la radiothérapie, mais sans informations 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 anatomocliniques 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

⁷ Travis, *Hum Pathol* 1998; 29:272-279

⁸ Scheusener *Hum Pathol* 1986; 17:604-613

⁹ Rusch. *Ann thorac Surg* 1996; 62:798-810

¹⁰ Kozuki. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2005 Mar;13(3):147-51

¹¹ Iyoda, *Cancer* June 1; 2001, vol 91, 11,1992-2000

¹² Iyoda, *Ann Thorac Surg* 2002; 73; 1049-1054

¹³ Iyoda, *J Thorac Cardiovasc Surg* 2006 Aug ; 132(2):312-5

¹⁴ Varlotta, *J Thorac Oncol*.2011 ;6 :1050-1058



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 préthérapeutique

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 CNPC).

- La réalisation d'une IRM cérébrale ou d'un scanner cérébral est recommandée (B).
- La scintigraphie osseuse est recommandée en cas de signe d'appel clinique (B).
- Dans les formes opérables, la réalisation d'une TEP est recommandée (B).

3-2. La classification clinique

Celle utilisée en pratique courante est la classification T.N.M. et stades des cancers modifiée en 2009¹⁵ (CLASSIFICATION IASLC / UICC 2009, Voir Annexe 1)

3-3. Place de marqueurs tumoraux dans le bilan d'extension¹⁶

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.

Ils n'ont aucune utilité en dehors d'essais cliniques prospectifs (RMO - Niveau de preuve B).

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 anapathomopathologique en post-opératoire et une grande disparité des traitements reçus (néo-adjuvant, adjuvant, chimiothérapie type CNPC ou CPC, radiothérapie.....).

4-1. Chimiosensibilité 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^{17,18} et plus récemment Veronesi qui obtient 80% de réponse objective à la chimiothérapie d'induction de 15 patients atteints de CNEGC¹⁹.

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".

¹⁵ IASLC Lung Cancer Staging Project : *J Thor Oncol* 2007;2(8):706-714

¹⁶ Utilisation des marqueurs tumoraux sériques dans le cancer bronchique primitif. Recommandations de la Société de Pneumologie de Langue Française. *Rev. Mal. Resp.*, 1997, 14, Suppl.3, 3S5-3S39

¹⁷ Graziano et al. *Cancer research* 54 June1, 1994,2908-2913

¹⁸ Skov et al. *Annals of oncology* 2;355-360,1991

¹⁹ Veronesi, *Lung Cancer*, 2006 jul;53(1):115-5



Rossi a présenté récemment les 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" est intéressante dans les CNECG²⁰.

Une autre étude multicentrique et prospective récente, conduite par le GFPC, sur 42 patients, valide la tolérance et l'efficacité de la chimiothérapie avec Cisplatine et Etoposide dans les CNECG²¹. Cette tendance ressort dans plusieurs autres études mais sur des séries limitées et avec une grande disparité des traitements reçus par les patients analysés.

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

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 stade²².

Dans les stades non résécables, le traitement combiné par radio-chimiothérapie concomitante est recommandé (B).

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 correspondant 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 rétrospectif ou prospectif dans les CNECG.

Il semble admis de tous que la résection chirurgicale doit être proposée dans les formes résécables²³.

4-5. Intérêt du traitement adjuvant (ou néo-adjuvant) dans les stades résécables

Plusieurs études semblent en faveur d'un traitement "périopératoire" 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 précoces²⁴.

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 par chimiothérapie associé à la chirurgie par rapport à l'absence de traitement périopératoire chez les patients de stade I ($p = 0,0077$)²⁵.

²⁰ Rossi *J Clin Oncol* 2005; 23:8774-85

²¹ Letreut JH, *J.Clin Oncol* 28,2010(suppl);abstr e18018

²² Mazieres; *Lung Cancer* 37 (2002)287-292

²³ JM Brechot, ERS 2005, *Rev mal Respir* 2006; 23:2s55-2s-59

²⁴ Zacharias. *Ann Thorac Surg* 2003 Feb; 75:348-52

²⁵ Veronesi. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2005 Apr; 129(4):819-24

Iyoda a récemment repris l'analyse de 335 patients opérés d'un carcinome bronchique primitif non à petites cellules de stade IA, 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 IA²⁶.

Compte tenu de la rareté de ces tumeurs, il n'y a donc 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. Toutefois, les travaux rétrospectifs présentés ci-dessus incitent à la proposition d'une thérapeutique adjuvante. 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.

Recommandations sur la prise en charge thérapeutique 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 (B). L'utilisation du pemetrexed n'est pas recommandée [Scagliotti et al. ASCO 2009, abstract 7521]

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 (B).

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 (B),
- 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 (Annexe 3)

²⁶ Iyoda J *Thorac Cardiovasc surg* 2006 Aug; 132(2):312-5

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 publiées²⁷.

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 Travis²⁸, validée par la classification OMS de 1999, ainsi que dans sa forme révisée en 2004²⁹ 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 marqués dans les CA) ne sont pas considérées comme des éléments différentiels, dans la mesure où ils n'ont pas de signification pronostique démontrée³⁰.

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 ultrastructural, les deux types de carcinoïdes contiennent de nombreux granules neurosécrétoires à corps denses aisément identifiables en microscopie électronique, qui n'est toutefois pas un examen à réaliser en routine.

²⁷ Fink G, Krelbaum T, Yellin A, et al. Pulmonary carcinoid : Presentation, diagnosis, and outcome in 142 cases in Israel and review of 640 cases from the literature. *Chest*, 119:1647-1651, 2001

²⁸ Travis WD, Colby TV, Flieder DB, 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* 1998 ; 22 :934-44

²⁹ Travis WD, Brambilla E, Müller-Hemerlinck HK, et al. Eds : World Health Organization Classification of tumours. Pathology and genetics of Tumours of of the Lung, pleura, thymus and Heart. *IARC Press*: Lyon 2004.

³⁰ Brambilla E, Lantuejoul S. Tumeurs neuroendocrines thoraciques. *Ann Pathol* 2005 :25,529-44

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) n'est pas exprimé par les tumeurs carcinoïdes, à la différence du carcinome neuroendocrine à grandes cellules et du carcinome à petites cellules.

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 carcinoïdien (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 diagnostic³¹. En cas de suspicion de syndrome carcinoïdien, 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, de chocolat).

Enfin, les tumeurs carcinoïdes bronchiques peuvent plus rarement s'intégrer 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 11q13³² 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 exceptionnelle³³.

L'affinité pour le FDG de ces tumeurs est discutée et en général considérée comme faible et inversement proportionnelle au degré de malignité, ce qui expliquerait la négativité fréquente de ces tumeurs en PET-FDG. Toutefois, ceci n'est pas absolu et dans une étude rétrospective concernant des tumeurs inférieures à 3 cm, 5 des 6 carcinoïdes fixaient en PET-FDG³⁴. Plus récemment, la sensibilité du PET-FDG était évaluée à 75% dans une série de 16 carcinoïdes bronchiques³⁵. Il semble enfin que la sensibilité du PET couplé à des analogues (⁶⁸-Ga-DOTA-octréotide⁹⁹) soit encore supérieure mais ces techniques ne sont pas encore disponibles en routine, en France.

L'intérêt diagnostique de l'immunoscintigraphie utilisant des analogues de la somatostatine (Octréoscan) est certain, en particulier dans la détection de lésions secondaires en cas de syndrome endocrinien. Dans une étude récente, l'utilisation d'octréotide couplé à l'indium¹¹¹, détectait toutes les tumeurs primitives et

³¹ Hage R, Brutel de la Rivière A, Seldenrijk CA et al. Update in pulmonary Carcinoid Tumors : A review article. *Ann of Surg Oncol*. 10(6) : 697-704, 2003

³² Larson C, Skogseid B, Oberg G, et al. Multiple endocrine neoplasia type 1 gene maps to chromosome 11 and is lost in insulinoma. *Nature* 332 :85-87,1988

³³ Spaggiari. *Eur J Cardiothorac Surg* 2003, 24 :334

³⁴ Marom, *Radiology* 2002,223 :453-459

³⁵ Daniels CE et al. *Chest* 2007 ;131 :255-260



l'ensemble des réévolutions métastatiques dans une population de 21 patients³⁶. Dans une autre étude³⁷, la sensibilité de l'Octreoscan était de 86%.

Au total, et bien qu'il n'y ait pas eu d'études comparatives, la sensibilité de l'octreoscan paraît supérieure à celle du PET-FDG dans ces tumeurs.

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 hypervascularisation. 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%) la réalisation d'une thoracotomie pour hémorragie incontrôlable³⁸, alors que dans une autre série de moindre ampleur, aucun accident hémorragique significatif n'a été constaté après réalisation de biopsies bronchiques³⁹. 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.

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 patients³⁹, 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 réalisation 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 hypervasculaires.

L'interrogatoire à la recherche d'une NEM de type 1 doit être réalisé (histoire familiale évocatrice, hyperparathyroïdie, adénome hypophysaire, etc...) et doit déboucher en cas de doute sur un avis spécialisé.

Un scanner thoracique et abdominal est recommandé comme bilan d'extension pour toutes les tumeurs carcinoïdes. La scintigraphie osseuse et le scanner cérébral ne sont recommandés qu'en cas de signe d'appel clinique.

La réalisation d'un octreoscan 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 carcinoïdien une échographie cardiaque doit être réalisée

La réalisation d'un PET Scan n'est pas recommandée dans cette indication

³⁶ Musi M, Carbone RG, Bertocchi C, et al. Bronchial carcinoid tumors : a study on clinicopathological features and role of octreotide scintigraphy. *Lung Cancer*, 22(2):97-102, 1998

³⁷ Taal BG, Hoefnagel CA, Valdes Olmos RA, et al. Palliative effect of metaiodobenzylguanidine in metastatic carcinoid tumors. *J Clin Oncol* 1996 ; 14 :1829-36, 1996

³⁸ Dusmet ME, Mc Kneally MF. Pulmonary and Thymic carcinoid tumors. *World J Surgery* 1996 ; 20 : 189-195

³⁹ Fink, *Chest* 2001

4. Prise en charge thérapeutique (cf Annexe 2)

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. 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 diagnostic⁴⁰.

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 survie⁴¹. 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 est préconisée par certains⁴².

Les CA ont le même potentiel d'agressivité loco-régionale que les cancers bronchiques non à petites cellules (Marty-Ané). 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.

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.**

⁴⁰ Marty-Ané CH, Costes V, Pujol JL. Carcinoid tumors of the lung : Do atypical features require aggressive management ? *Ann Thorac Surg*, 59, 1: 78-83, 1995

⁴¹ Terzi A, Lonardon A, Falezza G. Sleeve lobectomy for non small cell lung cancer and carcinoids : results in 160 cases. *Eur J Cardiothorac Surg* ; 21(5) : 888-93, 2002

⁴² Hage, *Ann Surg Oncol*, 2003



Recommandations pour la prise en charge et le suivi des tumeurs carcinoïdes bronchiques locales ou localement avancées (B)

La chirurgie représente le traitement de référence et le seul traitement curateur des tumeurs carcinoïdes bronchiques. Un curage ganglionnaire doit être effectué. La réalisation d'une endoscopie interventionnelle représente une alternative à la chirurgie en cas de contre-indication chirurgicale formelle 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, le dossier devra être discuté en réunion de concertation pluridisciplinaire.

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 (surtout CA). L'intérêt de l'octreoscan 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 : TDM a 4 mois puis bilan annuel (TDM thoracique avec coupes abdominales). Octreoscan et imagerie dédiée en cas de suspicion de récurrence.
- CA : Bilan identique au CT tous les 4 mois pendant un an puis tous 6 mois pendant 2 ans puis 1 fois par an). Octreoscan et imagerie dédiée en cas de suspicion de récurrence.

Durée de surveillance (CT+CA): au moins dix ans

4-2. 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.** 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 métastatique 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 carcinoïdien représente le syndrome endocrinien le plus souvent rencontré 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 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.



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 chémoembolisation) 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), 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.**

Les analogues de la SMS peuvent également avoir 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%)⁴³. Ils seraient plus efficaces en cas de maladie lentement évolutive, et en cas de faible masse tumorale (pas d'envahissement extra-hépatique)⁴⁴.

Leur impact spécifique sur la survie des patients n'est pas actuellement formellement démontré⁴⁵, même si il est probable. En effet dans l'étude PROMID, présentée en 2009, il existe un doublement de la survie sans progression (14,3 vs 6 mois ; HR=0,34) en faveur des patients traités par octréotide par rapport au groupe placebo⁴⁶.

Pour l'instant, il faut signaler qu'en France, les analogues de la SMS n'ont actuellement pas l'autorisation de mise sur le marché dans l'indication de contrôle tumoral, mais uniquement pour traiter le syndrome sécrétoire.

La plupart des patients finissent par échapper aux analogues de la SMS, la durée de médiane de réponse étant environ de 9 mois tant pour ce qui concerne le contrôle tumoral que le syndrome hormonal. 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.

- **Le traitement de la maladie métastatique**

Le traitement des carcinoïdes bronchiques métastatiques fait appel à six armes thérapeutiques : la chimiothérapie, l'immunothérapie par Interféron, la chirurgie des métastases et en particulier des métastases hépatiques, l'embolisation ou la chémoembolisation des métastases hépatiques, l'immunoscintigraphie thérapeutique, et depuis peu les thérapeutiques ciblées. Ces six 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 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 Deticène (DTIC), la Mitomycine (MMC) et la Streptozotocine (STZ) avec des taux de réponse objective

⁴³ Oberg K. Neuroendocrine gastrointestinal tumors-a condensed overview of diagnosis and treatment. *Ann Oncol* 10 (suppl 2) S3-S8, 1998

⁴⁴ Panzuto F, Di Fonzo M, Lannicelli E et al. Long term clinical outcome of somatostatine analogues for treatment of progressive, metastatic, well-differentiated entero-pancreatic endocrine carcinoma. *Ann Oncol* 17: 461-466, 2006

⁴⁵ Quaediliev PF, Visser O, Lamers CB, et al. Epidemiology and survival in patients with carcinoid disease in the Netherlands. *Ann Oncol* 12:1295-1300, 2001

⁴⁶ Rinke A, Müller HH, Schade-Brittinger C 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 neuroendocrin midgut tumors: a report from the PROMID study Group. *J Clin Oncol* 27(28):4656-63, 2009



se situant autour de 20% en phase II⁴⁷. Parmi les bithérapies, l'association STZ/5FU a démontré sa supériorité par rapport au STZ seul dans les tumeurs neuroendocrines bien différenciées du pancréas⁴⁸, et est par ailleurs celle qui a été le plus largement étudiée en phase II dans les carcinoïdes métastatiques quelque soit l'origine du primitif. 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) quelque soit le protocole utilisé, **et l'inactivité constamment retrouvée de l'association Cisplatine-VP 16**. Plus récemment⁴⁹, 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 quelque soit l'origine du primitif. 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.

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 et après avoir envisagé les autres options thérapeutiques. Compte tenu de la toxicité de l'association ZANOSAR-FU (toxicité rénale tardive du ZANOSAR), 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, Déticène⁵⁰), soit par des associations comportant de l'oxaliplatine type gemcitabine-oxaliplatine (GEMOX)⁵¹ ou 5FU-oxaliplatine (FOLFOX) (avis d'expert).

○ *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 termes de réponse biologique mais plus marginal en termes 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 2006⁵². 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

⁴⁸ Moertel CG, Hanley JA, Johnson LA. Streptocozin alone compared with Streptocozin plus Fluorouracil in the treatment of advanced islet cell carcinoma. NEJM, 303:1189-1194, 1980

⁴⁹ Sun W, Lipsitz S, Catalano P, et al. Phase II/III study of Doxorubicin with Fluorouracil compared with Streptocozin with Fluorouracil or Dacarbazine in the treatment of advanced carcinoid tumors : Eastern Cooperative Oncology Group study E1281. J Clin Oncol 23:4897-4904, 2005

⁵⁰ Bajetta E, Ferrari L, Procopio G et al. (2002) Efficacy of a chemotherapy combination for the treatment of metastatic neuroendocrine tumours. Ann Oncol 13(4):614-21

⁵¹ Philippe A, Cassier, Thomas Walter, Valérie Hervieu, Carole Paillet, Maurice Perol, Jean-Alain Chayvialle, Jean-Yves Scoazec, Catherine Lombard-Bohas : Gemcitabine-oxaliplatine combination chemotherapy for well differentiated endocrine carcinomas: a single center experience, abst 6631, ESMO 2009

⁵² Seitz, ASCO 2006 abst 4090



antitumorale^{53,54}. Ces études n'apportent donc pas d'argument décisif en faveur d'un effet synergique de l'association qui ne doit donc pas être utilisée en routine.

Enfin, plus récemment l'intérêt de l'Interféron Gamma a également été étudié dans cette indication, sans démonstration d'une efficacité antitumorale⁵⁵.

○ *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 après éradication de la tumeur primitive (avis d'expert) et étude radiologique minutieuse (IRM Gadolinium si possible). 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 chémoembolisations 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^{56,57,58,59} ont démontrés l'efficacité de ces techniques, aussi bien pour ce qui concerne le contrôle du syndrome sécrétoire (80% des cas), que le contrôle tumoral (30 à 80% de réponse objective). Il s'agit en outre de techniques qui peuvent être réitérées et qui ont peu d'effets systémiques. Enfin, l'intérêt de l'adjonction d'une chimiothérapie (Adriamycine en général) à l'embolisation (microsphère de Lipiodol) n'est pour l'instant pas démontré, mais en cours d'investigation dans le cadre d'une étude randomisée de phase III coordonnée par l'European Neuroendocrin Tumor group (ENET). De même, l'apport de nouvelles techniques d'embolisation par particules chargées est en cours d'évaluation.

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. Enfin, de façon exceptionnelle, des transplantations hépatiques ont pu être réalisées chez des

⁵³ Tiensuu Janson EM, Ahlstrom H, Andersson T, et al. Octreotide and interferon alfa : a new combination for the treatment of malignant carcinoid tumours. *Eur J Cancer* ; 10 : 1647-1650, 1992

⁵⁴ Frank M, Klose KJ, Wied M, Ishaque N, et al. Combination therapy with octreotide and alpha-interferon : effect on tumor growth in metastatic endocrine gastroenteropancreatic tumors. *Am J Gastroenterol* ; 94 : 1381-1387, 1999

⁵⁵ Stuart K, Levy DE, Anderson T, et al. Phase II study of interferon gamma in malignant carcinoid tumors (E9292): a trial of the eastern Cooperative Oncology Group. *Invest New drugs* 22:75-81,2004

⁵⁶ Diaco DS, Hajarizadeh H, Mueller CR et al. Treatment of metastatic carcinoid tumors using multimodality therapy of octreotide acetate, intra-arterial chemotherapy, and hepatic arterial chemoembolization. *Am J Surg*; 169:523-528,1995

⁵⁷ Gupta S, Yao JC, Ahrar K et al. Hepatic artery embolization and chemoembolization for treatment of patients with metastatic carcinoid tumors: the MD Anderson experience. *Cancer* ; 9(4):261-267,2003

⁵⁸ Therasse E, Breittmayer F, Roche A, et al. Transcatheter chemoembolization of progressive carcinoid liver metastases. *Radiology*; 189:541-547, 1993

⁵⁹ Roche A, Girish BV, De Baere et al. Trans-catheter arterial chemoembolization as first- line treatment for hepatic metastases from endocrine tumors. *Eur Radiol*; 13(1):136-140



patients très sélectionnés (jeune âge, tumeur primitive éradiquée, absence de métastases extra-hépatiques, long passé évolutif). Quant à la place des techniques de destruction locale, telles que la radiofréquence, elle reste encore à préciser, mais elle paraît très utile en per-opératoire en combinaison avec la chirurgie dans un objectif d'épargne parenchymateuse hépatique.

○ *Les thérapeutiques ciblées*

Les antiangiogéniques (sunitinib, SUTENT®) et les inhibiteurs de m-TOR (everolimus, AFINITOR®) ont en effet été récemment extensivement testés seuls ou en association avec les analogues de la somatostatine dans les tumeurs carcinoïdes métastatiques et sont en train de modifier profondément la prise en charge de ces tumeurs peu chimiosensibles. Le sunitinib double la survie sans progression (11 vs 5,5 mois, HR 0.41, p=0.0001) par rapport au groupe placebo des carcinoïdes pancréatiques métastatiques avancés prétraités⁶⁰ au prix d'une toxicité acceptable et est récemment devenu un standard thérapeutiques des tumeurs endocrines pancréatiques. A la suite de résultats prometteurs d'étude de phase II, un programme de développement de l'everolimus dans les tumeurs carcinoïdes métastatiques de toutes origines a été initié. Dans l'étude de phase III randomisée en double aveugle RADIANT-3 comparant everolimus contre placebo chez des patients présentant un carcinoïde pancréatique métastatique prétraité⁶¹ l'everolimus apporte également un gain significatif de survie sans progression (11.4 vs 5,4 mois, HR=0, p<0.001). Enfin, l'étude randomisée de phase III RADIANT-2 qui incorporait des tumeurs carcinoïdes métastatique de toute origine (15% de carcinoïdes bronchiques) a montré la synergie de l'association everolimus+octreotide comparé au bras de référence octreotide seul, avec un gain de survie sans progression non significatif en relecture centralisée (16,4 vs 11,3 mois, HR=0.77, p=0.026), mais pas de survie globale probablement en raison d'un cross over autorisé pour les maladies progressives sous octreotide seul⁶². L'everolimus est donc la seconde thérapeutique ciblée, après le sunitinib, à avoir démontré son efficacité sur la survie sans progression des carcinoïdes métastatiques.

○ *L'immunoscintigraphie thérapeutique*

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. Une expérience rétrospective portant sur 98 patients publiée en 2004⁶³ ⁶⁴, 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 carcinoïdes⁶⁵. Enfin, plus récemment, l'association d'Octréotide marqué à l'Yttrium 90 (DOTATOC), ou d'Octréotide marqué au Lutétium semble montrer des résultats prometteurs quoique préliminaires⁶⁶.

⁶⁰ Raymond E, Dahan L, Raoul JL et al. Sunitinib malate for the treatment of pancreatic neuroendocrine tumors. *N Engl J Med* ;364(6) 501-13, 2011

⁶¹ Yao JC, Shah MH, Ito T, et al. Everolimus for advanced pancreatic neuroendocrine tumors. *N Engl J Med* ; 364(6) :514-23

⁶² Pavel M, Hainsworth J, Baudin E et al. Randomized phase III trial of everolimus+octreotide LAR vs placebo+octreotide LAR in patients with advanced neuroendocrine tumors : abstract LBA 8, ESMO 2010

⁶³ Safford SD, Coleman RE, Gockerman JP, et al. Iodine -131 metaiodobenzylguanidine treatment for metastatic carcinoid. Results in 98 patients. *Cancer* 2004; 101(9) :1987-93

⁶⁵ Nguyen C, Faraggi M, Giraudet AL. Long term efficacy of radionuclide therapy in patients with disseminated neuroendocrine tumors uncontrolled by conventional therapy. *J Nucl Med* 45: 1660-1668

⁶⁶ Paganelli G, Zoboli S, Cremonesi M, et al. Receptor-mediated radiotherapy with 90Y-DOTA-D-Phe1-Thyr3-octreotide. *Eur J Nucl Med* 28:426-434,2001



Recommandations pour la prise en charge des tumeurs carcinoïdes bronchiques métastatiques

En la matière, toutes les décisions thérapeutiques doivent être discutées dans le cadre d'une concertation pluridisciplinaire de recours en ayant recours à des 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.

- En cas de tumeur carcinoïde métastatique, non accessible à un geste d'excision 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 se discutera qu'en cas de maladie clairement progressive (B).
- 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 après 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, chémoembolisations ou radiofréquence en l'absence de contre-indication.
- En cas de maladie largement disséminée (dissémination extra-hépatique) et lentement évolutive, les analogues de la somatostatine pourront être proposés en première intention, s'il existe un syndrome sécrétoire (et/ou fixation à l'octréoscaner).
- En cas de maladie largement disséminée et rapidement évolutive sera discuté :
 - Soit une chimiothérapie.
 - Soit une immunothérapie par Intron A (1.5 millions d'unités 3 fois par semaine en augmentant progressivement à 3 voire 5 millions d'unités 3 fois par semaine).
 - Soit une thérapie ciblée
- En cas d'échec de ces traitements ou de réévolution, discussion d'un traitement par immunoscintigraphie thérapeutique.

ANNEXE 1 - CLASSIFICATION IASLC / UICC 2009⁶⁷

T - TUMEUR PRIMAIRE

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 in situ.

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** Tumeur de **moins de 2 cm** dans son plus grand diamètre
- T1b** Tumeur **entre 2 et 3 cm** dans son plus grand diamètre

T2

Tumeur avec l'un quelconque des éléments suivants d'extension :

- plus de 3 cm, mais moins de 7 cm** de plus grand diamètre,
 - T2a** Tumeur de **plus de 3 et inférieure ou égale à 5 cm** dans son plus grand diamètre
 - T2b** Tumeur de **plus de 5 cm et inférieure ou égale à 7 cm** dans son plus grand diamètre
- envahissement de la plèvre viscérale quelle que soit la taille de la tumeur, envahissement d'une bronche souche à une distance supérieure à 2 cm de la carène.
- existence d'une atélectasie ou d'une pneumopathie obstructive étendue à la région hilare mais ne s'étendant pas à tout le poumon.

T3

Tumeur de **plus 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 diaphragme,
- atteinte du nerf phrénique
- atteinte de la plèvre pariétale, médiastinale ou du péricarde,
- tumeur dans les bronches souches à moins de 2 cm de la carène sans envahissement carénaire,
- association à une atélectasie ou à une pneumopathie obstructive de tout le poumon.
- nodules tumoraux dans le même lobe

T4

Tumeur quelles que soient ses dimensions, comportant un envahissement quelconque parmi les suivants :

- médiastin
- cœur ou gros vaisseaux
- trachée
- nerf récurrent
- oesophage
- corps vertébraux
- carène
- nodules tumoraux séparés dans deux lobes différents du même poumon

⁶⁷ IASLC lung Cancer Staging Project : *J Thor Oncol* 2007;2(8):706-714

N - GANGLIONS REGIONAUX (cf schéma)

- 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
- N2 :** Métastases dans les ganglions médiastinaux homolatéraux ou dans les ganglions sous-carénaires
- N3 :** Métastases ganglionnaires médiastinales contro-latérales ou hilaires contro-latérales ou scaléniques, sus-claviculaires homo- ou contro-latérales

M - METASTASES

- 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** Métastases à distance

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

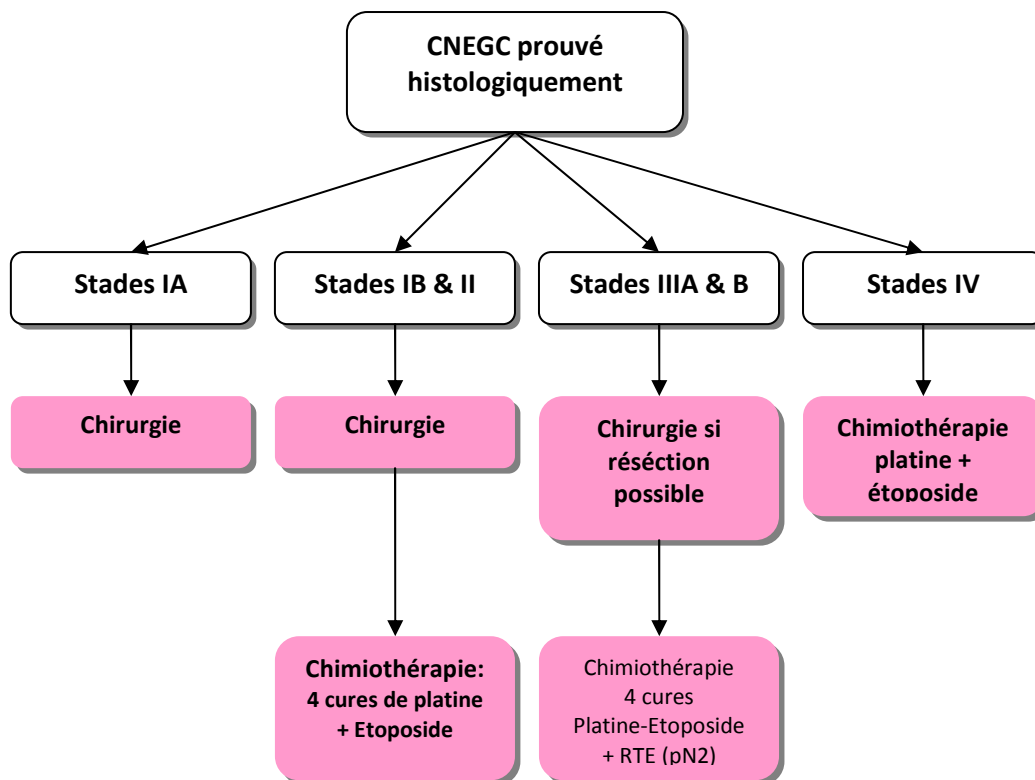
Carcinome occulte	Tx N0 M0
Stade 0	Tis N0 M0
Stade I A	T1 a, b, N0 M0
Stade I B	T2a N0 M0
Stade II A	T1a,b N1 M0
	T2a N1 M0
	T2b N0 M0
Stade II B	T2b N1 M0
	T3 N0 M0
Stade III A	T1,2 N2 M0
	T3 N1, 2 M0
	T4 N0,1 M0
Stade III B	T4 N2 M0
	T1-4 N3 M0
Stade IV	T1-4 N0-3 M1

	N0	N1	N2	N3
T1a,b	IA	IIA	IIIA	IIIB
T2a	IB	IIA	IIIA	IIIB
T2b	IIA	IIIB	IIIA	IIIB
T3	IIIB	IIIA	IIIA	IIIB
T4	IIIA	IIIA	IIIB	IIIB
M1a,b	IV	IV	IV	IV

Figure 1 :
Classification des cancers bronchiques en stades



ANNEXE 2 : ARBRE DECISIONNEL DE PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE DES CARCINOMES NEUROENDOCRINES A GRANDES CELLULES



ANNEXE 3 : ARBRE DECISIONNEL PRISE EN CHARGE TUMEURS CARCINOÏDES BRONCHIQUES METASTATIQUES

