

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 réseaux régionaux de cancérologie 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 21 mai 2021.

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 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.
- **La classification histologique de l'Organisation Mondiale de la Santé pour les tumeurs bronchiques date de 2015 (Travis, 2015). Une actualisation est attendue en 2021.**

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

- 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 (Lyoda, 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 PET-Scan 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 8ème 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 atélectasie 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 péri-bronchiques 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. Anatomicopathologie

- 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, est 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 en 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 $\times 40$ ($\geq 11/2 \text{ mm}^2$)
 - des formes composites possibles avec les carcinomes épidermoïdes, les adénocarcinomes et les carcinomes à petites cellules.
- 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. 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 TNE](#) de façon précoce est recommandée.

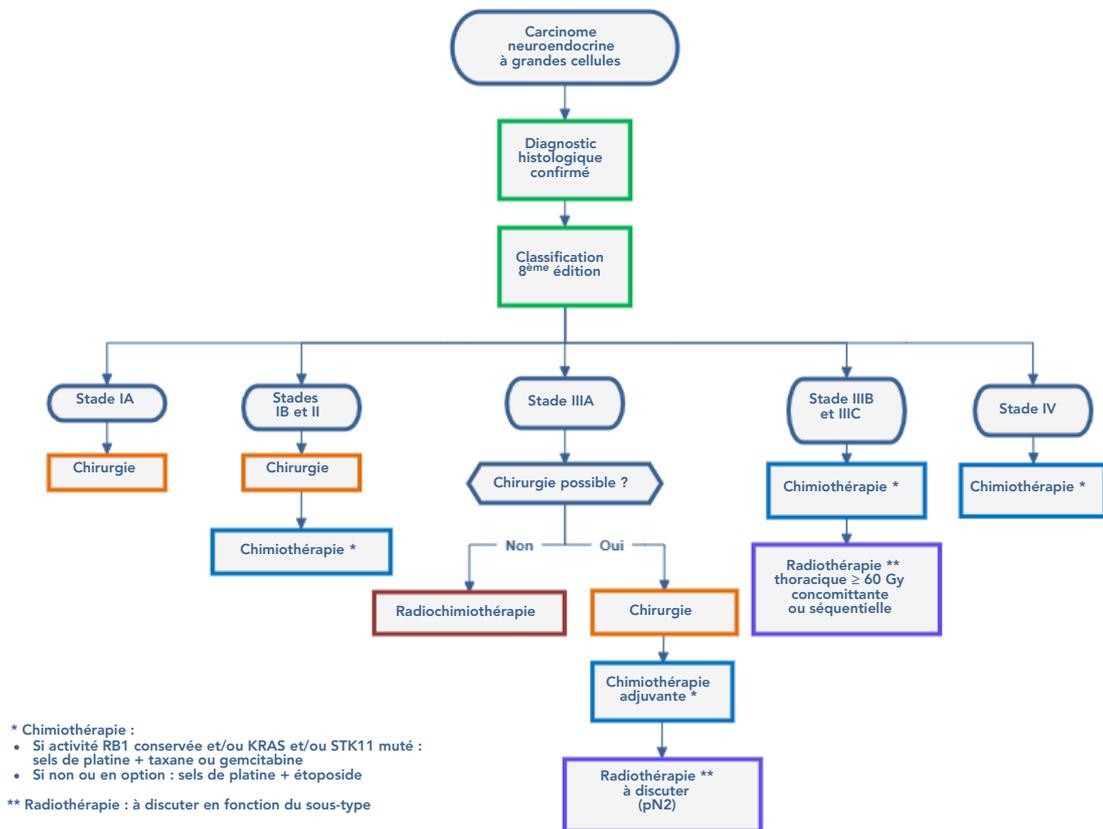
3.1. Marqueurs immunohistochimiques

- **En cas d'aspect morphologique évocateur** : chromogranine A, synaptophysine et CD56 (au moins 2 sur 3).
- 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 3 marqueurs neuroendocrines.
En cas d'un seul marqueur exprimé, ce marqueur doit montrer une positivité dans ≥ 50 % des cellules tumorales examinées. L'immunohistochimie seule ne suffit pas.
- Les carcinomes neuroendocrines à grandes cellules expriment au moins un marqueur neuroendocrine, inconstamment TTF1 (50 %) et n'exprime pas P40.
- **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 le 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 sur les cellules (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 ; Reckman, 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 anatomicopathologique entre les CBNPC et les carcinomes neuroendocrines à grandes cellules (Fasano, 2015) : cf. annexes .

4. Traitement



4.1. Chirurgie

- C'est le traitement de référence pour les stades résecables.
- 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'excès broncho-pulmonaire. (Mazières, 2002 ; Iyoda, 2006 ; Kenmotsu, 2014).
 Cf. Annexes : traitements adjuvants et néo-adjuvants (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 résecables

- Les stades IIIA non résecables et IIIB (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 2017)
 - 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 4 : 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) résecables :
 - TEP 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 non résecables et IIIB** (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

- **BEVANEC - PRODIGE 41** : étude de phase 2 randomisée évaluant l'efficacité du bévaccizumab associé à une chimiothérapie de type FOLFIRI, en 2^{ème} ligne de traitement après échec de l'association cisplatine (ou carboplatine) et étoposide, chez des patients ayant un carcinome neuroendocrine peu différencié primitif gastro-entéro-pancréatique ou inconnu, avancé et inopérable.
- **CC-90011-ST-001** : Etude de phase I visant à évaluer la sécurité d'emploi, la tolérance, la pharmacocinétique et l'efficacité du CC-90011 chez des patients ayant des tumeurs solides avancées ou des lymphomes non hodgkiniens.
- **EX2TRICAN** : Etude évaluant la place de la stratégie d'analyse de l'exome dans l'identification de facteurs de prédisposition génétique dans les formes précoces de cancer
- **MELROSE** : Étude de phase 2 évaluant les mécanismes de résistance sur le tissu tumoral et sur les biopsies liquides chez des patients avec un cancer du poumon avancé non prétraité, EGFR muté, recevant un traitement par OSIMERTINIB jusqu'à et au-delà de la progression radiologique
- **MGMT-NET** : étude de phase 4 randomisée évaluant l'apport du statut de la méthylation de MGMT (O6-méthylguanine-DNA méthyltransférase) comme facteur prédictif de l'efficacité d'agents alkylants, chez des patients ayant une tumeur neuroendocrine localement avancée ou métastatique.
 - Status : Ouvert (18-03-2019 - 01-07-2021)
 - Promoteur : Hospices Civils de Lyon
- **ObservAG** : Etude de soins courants évaluant l'observance des thérapies anticancéreuses par voie orale chez les patients de plus de 75 ans versus de moins de 75 ans suivis au centre Georges François Leclerc
- **PRAISE** : Auto-immunité déclarée par le patient secondaire à une immunothérapie contre le cancer
- **SPECTA** : Collecte de données chez des patients atteints de cancer pour améliorer l'accès aux essais cliniques
- **STELLAR-001** : Etude de phase I évaluant l'innocuité, la tolérance et l'activité antitumorale du IPH5401 associé à du durvalumab chez des patients adultes ayant des tumeurs solides avancées sélectionnées
- **STRONG** : étude de phase 3 randomisée visant à évaluer la sécurité d'emploi, la tolérance et l'efficacité du durvalumab à dose fixe associé au trémélimumab ou au durvalumab en monothérapie chez des patients ayant des tumeurs solides avancées.

6. Bibliographie

- Derks JL, Lebaly N, Thunnissen E, van Suylen RJ *et al.*
Molecular Subtypes of Pulmonary Large-cell Neuroendocrine Carcinoma Predict Chemotherapy Treatment Outcome.
[Clin Cancer Res. 2018;24:33-42.](#)
- 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 :153-64.](#)
- 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.](#)
- 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 ;11:39-51](#)
- 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.](#)
- 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;6:2347-56](#)
- Iyoda, A, Hiroshima K, Moriya Y *et al.*
Prospective study of adjuvant chemotherapy for pulmonary large cell neuroendocrine carcinoma.
[Ann Thorac Surg, 2006; 82: 1802-7.](#)
- Iyoda A, Hiroshima K, Moriya Y *et al.*
Pulmonary large cell neuroendocrine carcinoma demonstrates high proliferative activity.
[Ann Thorac Surg. 2004;77:1891-1895; discussion 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; 62:351-6.](#)
- 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 :22028-37.](#)
- 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](#)
- 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.
[Clin Lung Cancer. 2017;18: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;102:1694-701.](#)
- 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;141:2159-70.](#)
- 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.](#)
- Miyoshi T, Umemura S, Matsumura Y *et al.*
Genomic Profiling of Large-Cell Neuroendocrine Carcinoma of the Lung.
[Clin Cancer Res. 2017; 23 :757-65.](#)
- 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.](#)
- 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 ;10:990-1003](#)
- Rekhman 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 ;22:3618-29](#)
- 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.
Advances in neuroendocrine lung tumors.
[Ann Oncol. 2010 ;21 Suppl 7:vii65-71.](#)
- 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.](#)
- Tsuruoka K, Horinouchi H, Goto Y *et al.*
PD-L1 expression in neuroendocrine tumors of the lung.
[Lung Cancer. 2017;108:115-20.](#)
- 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.](#)

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 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

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. ³⁹	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. ³⁵	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. ³⁶	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