

Méthodes diagnostiques et stratégie thérapeutique des TNE pulmonaires (tumeurs carcinoïdes typiques et atypiques)*

Diagnostic Methods and Treatment Strategies for Neuroendocrine Tumours (Typical and Atypical Carcinoid Tumours)

E. Dansin

Reçu le 17 février 2019 ; accepté le 10 septembre 2019
© Lavoisier SAS 2019

Résumé Les carcinoïdes bronchiques typiques ou atypiques sont des tumeurs rares. La prise en charge des formes localisées repose essentiellement sur la chirurgie, et leur pronostic reste bon. Le traitement des formes métastatiques demeure difficile et repose sur un niveau de preuve faible. De nouveaux traitements émergent (évérolimus, lutathérapie), mais leur place respective dans l'algorithme thérapeutique est à préciser. L'accès à l'expertise et à la recherche clinique via les réseaux RENATEN-TENpath doit être favorisé.

Mots clés Carcinoïde bronchique · Carcinoïde typique · Carcinoïde atypique · Évérolimus · Analogues de la somatostatine

Abstract Typical or atypical bronchial carcinoids are rare tumors. The management of localized forms is essentially based on surgery and their prognosis remains good. The treatment of metastatic forms remains difficult with a low level of evidence. New treatments are emerging (everolimus, Lutatherapy), however, their respective place in the therapeutic algorithm should be clarified. Access to expertise and clinical research via the RENATEN-TENpath network should be promoted.

Keywords Bronchial carcinoid · Typical carcinoid · Atypical carcinoid · Everolimus · Somatostatin analogs

Introduction

Les tumeurs neuroendocrines (TNE) pulmonaires sont rares, avec une incidence annuelle de 0,2 à 2 pour 100 000 habi-

tants. La classification histologique OMS 2015 répertorie les TNE peu différenciées de type carcinomes à petites cellules (CPC) et neuroendocrines à grandes cellules (CNEGC), les TNE bien différenciées de type carcinoïdes typiques (CT) et atypiques (CAT) et l'hyperplasie cellulaire idiopathique NE diffuse (DIPNECH) comme lésion préinvasive. Contrairement aux TNE digestives, le Ki-67 n'est pas intégré dans cette classification (Tableau 1) [1]. Selon la *data base* nord-américaine SEER, l'incidence des TNE pulmonaires augmente [2]. Les carcinoïdes bronchiques représentent 2 % des tumeurs bronchiques et 25 % des TNE [3]. La distinction entre CT et CAT peut être difficile sur des prélèvements de faible volume (biopsies, EBUS) [4]. Les carcinoïdes bronchiques sont majoritairement localisés, et les facteurs pronostiques sont liés à l'histologie (typique versus atypique), l'extension ganglionnaire (N0 versus N+) et à la qualité de la résection chirurgicale (R0 versus R1). Les taux de survie à dix ans sont de l'ordre de 80 % pour les CT et de 40–60 % pour les CAT (Tableau 2). Les études récentes de séquençage des carcinoïdes bronchiques révèlent une charge mutationnelle faible caractérisée principalement par des mutations MEN1, l'activation des voies PI3K/AKT/mTOR et la rareté des mutations TP53 et RB1 fréquemment retrouvées dans les CPC et CNEGC [5]. L'expression de PD-L1 est également le plus souvent négative dans les carcinoïdes bronchiques [6]. À ce jour, il n'y a pas de facteurs de risques environnementaux ou professionnels identifiés pour les carcinoïdes bronchiques qui représentent la première cause de lésion tumorale bronchique chez les enfants et adolescents.

Diagnostic des carcinoïdes bronchiques

Les carcinoïdes bronchiques (CT ou CAT) présentent certaines particularités radiocliniques par rapport aux CPC et/ou CNEGC : découverte fortuite dans 25 % des cas, absence ou tabagisme faible, âge plus jeune, volume tumoral moins

E. Dansin (✉)

Comité thorax, pôle d'oncologie médicale,
CLCC Oscar-Lambret, F-59020 Lille, France
e-mail : e-dansin@o-lambret.fr

* Cet article reflète l'état de l'art à la date de sa validation (2019)

Type histologique	Niveau de différenciation	Mitose/2 mm ²	Nécrose	Grade	Ki-67 (hors OMS)
Carcinoïde typique	Bien différenciée (tumeur)	< 2	Absence	Faible, G1	≤ 5 %
Carcinoïde atypique	Bien différenciée (tumeur)	2–10	Absence ou focale	Intermédiaire, G2	5–20 %
Carcinome NE à grandes cell.	Peu différenciée (carcinome)	> 10	Marquée	Élevé, G3	40–80 %
Carcinome NE à petites cell.		+++	Extensive		> 80 %

	Carcinoïdes typiques	Carcinoïdes atypiques
Fréquence par rapport aux cancers bronchiques	1–2 %	< 1 %
Pourcentage des TNE pulmonaires	70–90 %	10–30 %
Topographie par rapport à l'axe trachéobronchique	Proximale +++ (distale rare)	Proximale ++ (distale +)
Sexe féminin	Pas de différence significative (discuté)	
Âge médian	F > H	F = H
	Pas de différence significative (discuté)	
	< 50 ans	> 50 ans
Rôle du tabac	Non démontré	Discuté/probable
Statut ganglionnaire (N) N0//N1//N2–N3	87 %//10 %//3–0 %	40%//30%//15–15 %
Statut métastatique (M) [foie/os/cerveau/peau...] au diagnostic	< 5 %	20 %
Risque de rechute locale après résection optimale	5 %	20 %
Risque de rechute métastatique	10–20 %	> 30%
Survie à 5 ans	87–100 %	30–90 %
Survie à 10 ans	82–87 %	35–56 %

important, aspect endoscopique évocateur à type de lésion framboisée hypervascularisée. Dans 2 % des cas, les carcinoïdes bronchiques peuvent être associés à un syndrome carcinoïde et/ou un syndrome de Cushing même en l'absence de métastases hépatiques [7]. Dans 90–95 % des cas, les carcinoïdes bronchiques sont sporadiques, mais un contexte familial, une hypercalcémie, la coexistence d'une autre lésion (entéropancréatique, parathyroïdienne, hypophysaire, thymique) doivent faire suspecter une néoplasie endocrinienne multiple (NEM) de type 1 et déclencher une enquête génétique et un bilan approprié [8]. Comme devant toute tumeur pulmonaire, le bilan aura pour objectifs de documenter la lésion sur le plan histologique, de la classer sur le plan TNM et d'élaborer la stratégie thérapeutique. Des recommandations européennes (ENETS) et françaises (AURA) décrivent les modalités diagnostiques à mettre en œuvre pour les carcinoïdes bronchiques [9,10].

Endoscopie bronchique

Près de 75 % des carcinoïdes siégeant au niveau proximal trachéobronchique, l'endoscopie est une étape essentielle sous réserve d'être en conditions optimales de sécurité vu

le risque rapporté de biopsies très hémorragiques. Il a déjà été mentionné les difficultés de définir la nature typique ou atypique du carcinoïde sur biopsies bronchiques et l'intérêt du Ki-67 dans ces circonstances. L'endoscopie évalue également l'extension endobronchique et son impact sur le type de résection à prévoir et/ou de poser l'indication d'un geste de désobstruction endoluminale permettant la chirurgie curative dans de meilleures conditions (levée d'atélectasie, optimisation du drainage bronchique) [11]. Sous réserve d'une sélection rigoureuse (lésion < 20 mm, statut N0, extension intraluminaire stricte) ou chez un patient inopérable, l'endoscopie interventionnelle peut représenter une option thérapeutique exclusive [12]. À ce jour, la place de l'échographie endobronchique (EBUS) pour déterminer le statut ganglionnaire n'a pas fait l'objet d'évaluation spécifique.

Imagerie morphologique

Le scanner thoracique est un examen incontournable pour préciser la taille tumorale, la topographie proximale (plus fréquente) ou distale, le rapport avec les structures voisines (critères de résécabilité) et le statut ganglionnaire (Figs 1, 2). Le scanner permet parfois d'identifier des nodules multiples

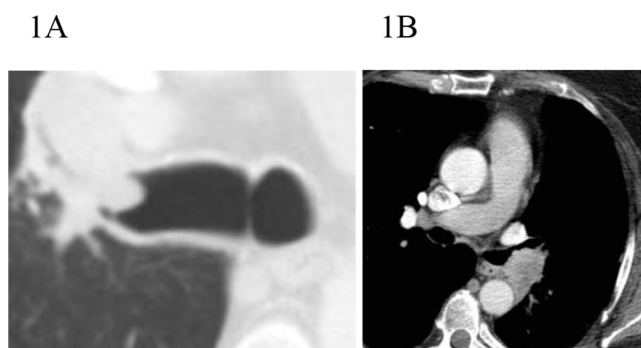


Fig. 1 Carcinoïdes bronchiques proximaux. 1A. Bourgeon endoluminal en coupe parenchymateuse. 1B. Lésion lobaire inférieure gauche en coupe médiastinale

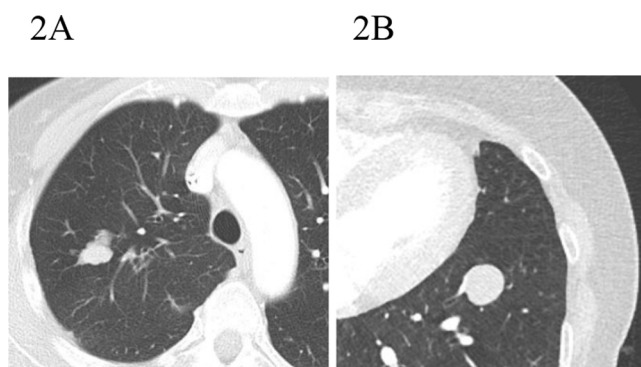


Fig. 2 Carcinoïdes bronchiques distaux. 2A. Carcinoïde typique du lobe supérieur droit en coupe parenchymateuse. 2B. Carcinoïde typique lobaire inférieure gauche en coupe parenchymateuse

correspondant à des tumorlets (carcinoïdes inférieurs à 5 mm) ou des zones de verre dépoli et de trappage aérique témoignant d'une possible hyperplasie cellulaire NE diffuse (DIPNECH) [13]. L'IRM hépatique est l'examen le plus performant pour détecter les métastases hépatiques. Les principaux sites métastatiques sont le foie (75–90 %), les os (40–50 %) et le cerveau (5–15 %). On retrouve des métastases dans moins de 5 % des CT mais jusqu'à 20 % des CAT. Le statut M conditionne fortement le pronostic avec des taux de survie à dix ans respectifs de 70 % (M0) et 15 % (M1) [14]. La huitième classification TNM IASLC des cancers bronchiques s'applique également aux carcinoïdes bronchiques [15].

Imagerie fonctionnelle

La TEP-18FDG est conseillée pour les CPC et les CNEGC. Pour les carcinoïdes bronchiques, une scintigraphie marquée aux analogues de la somatostatine (ASS) [Octréoscan™] est recommandée. La sensibilité de cet examen isotopique est de l'ordre de 80 %, et les résultats sont exprimés selon le score de Krenning allant de 1 (faible fixation) à 4 (fixation élevée).

La fixation en Octréoscan™ est prédictive de la réponse à la radiothérapie interne vectorisée (RIV). La sensibilité de la TEP-18FDG est très faible (33 %) pour la détection des adénopathies médiastinales métastatiques des carcinoïdes bronchiques. La TEP aux ASS marqués au gallium⁶⁸ améliore les performances et permet la détection de tumeur de faible volume. Une méta-analyse incluant 576 patients atteints de TNE digestives et bronchiques retrouvait une sensibilité et une spécificité de la TEP-Ga⁶⁸ de 93 % et 91 % respectivement [16]. L'équipe du centre expert de Manchester a démontré, sur une série de 46 carcinoïdes bronchiques, que la TEP-Ga⁶⁸ avait modifié la conduite à tenir chez 26 % des patients avec détection de métastases occultes chez neuf patients [17]. La TEP-Ga⁶⁸ devrait s'imposer comme examen de référence.

Examens complémentaires

En fonction de la situation clinique, les examens complémentaires suivants peuvent être réalisés :

- dosages biologiques : chromogranine A, 5-HIA urinaire, calcémie, ACTH, cortisolémie, pro-BNP, phénotypage dihydropyrimidine déshydrogénase (DPD)... ;
- échographie cardiaque pour écarter une valvulopathie (cœur carcinoïde) ;
- IRM du rachis en cas de signe clinique et/ou isotopique évocateurs de métastases vertébrales ;
- imagerie cérébrale ;
- épreuves fonctionnelles respiratoires pour évaluer l'opérabilité du patient ;
- enquête génétique en cas de suspicion de NEM1.

Traitement des carcinoïdes bronchiques localisés

Des recommandations européennes (ENETS) et françaises (AURA) décrivent les options thérapeutiques disponibles pour les carcinoïdes bronchiques [9,10]. Les dossiers de carcinoïdes bronchiques doivent être présentés et discutés lors des RCP des réseaux experts des TNE RENATEN et TEN-path (<http://www.reseau-gte.org>). Les formes localisées de carcinoïdes relèvent prioritairement d'une résection complète associée à un curage ganglionnaire systématique. La prise en charge des patients par des centres chirurgicaux de référence est primordiale. Les principes de résection à la fois économe et optimale guident la prise en charge chirurgicale. En fonction de la localisation endobronchique et du caractère pédiculé ou non du carcinoïde, il sera possible de recourir à des résections économes de type résection-anastomose, bronchotomie-réimplantation. La série rétrospective de l'European Society of Thoracic Surgeons portant sur

876 CT cT1 démontre qu'une résection anatomique (lobectomie ou segmentectomie) apporte un bénéfice de survie comparativement à une résection limitée de type wedge [18]. La conduite à tenir adjuvante en cas de carcinoïdes bronchiques ne repose pas sur des essais randomisés mais sur des analyses rétrospectives.

En cas de CT cN+, une chimiothérapie adjuvante n'est pas recommandée. En cas de CAT cN+, l'intérêt de la chimiothérapie postopératoire n'est pas démontré. En cas d'atteintes ganglionnaires métastatiques multiples et/ou en rupture capsulaire ou a fortiori de résection incomplète R1, une radiothérapie adjuvante doit être discutée en RCP RENATEN. La surveillance des carcinoïdes bronchiques opérés doit être prolongée pendant dix ans en raison du risque de rechute et/ou de progression métastatique tardive. La prise en compte de type histologique (typique ou atypique), du statut ganglionnaire (N0 versus N+) sera importante pour moduler le rythme du suivi et ses modalités (exemple : examen non irradiant par échographie abdominale hépatique pour un CT N0 mais scanner ou scintigraphie/TEP couplée aux ASS en cas de CT N+ ou de CAT [10]).

Traitement des carcinoïdes bronchiques métastatiques

La prise en charge des carcinoïdes métastatiques bronchiques est difficile. Elle se fonde surtout sur des séries rétrospectives, des résultats de sous-groupes de carcinoïdes bronchiques de faibles effectifs et des extrapolations de données obtenues à partir de TNE digestives. Dans ce contexte, les recommandations européennes (ENETS) et françaises (AURA) et les RCP du réseau RENATEN sont essentielles [9,10] (<http://www.reseau-gte.org>). Quelques essais randomisés incluant spécifiquement des carcinoïdes bronchiques

(et thymiques) apportent maintenant des informations spécifiques. Le contrôle du syndrome carcinoïde par les ASS est une étape primordiale pour la qualité de vie du patient. En cas de syndrome carcinoïde réfractaire, il peut être fait appel à la réduction du volume tumoral (notamment hépatique) par moyens chirurgicaux (*debulking*), traitements locaux (radiofréquence, thermo-/cryocoagulation, embolisation hépatique...), voire systémiques (télotristat, ondansetron, interféron, RIV...). Le contrôle du syndrome de Cushing reposera sur les moyens médicaux (kétoconazole, métapyrone...) ou la surrénalectomie bilatérale. Les résultats d'essais cliniques récents (évérolimus) et à venir (SPINET) et la mise à disposition à moyen terme de nouvelles options thérapeutiques (lutathérapie, biomarqueurs circulants, futurs isotopes...) vont modifier les algorithmes thérapeutiques des carcinoïdes bronchiques. Actuellement, en fonction de l'histologie typique ou atypique et de cinétique tumorale rapide ou lente, il peut être proposé des traitements systémiques de type ASS, évérolimus, chimiothérapie IV ou orale, RIV associée ou non à des traitements locaux dans le cadre d'une prise en charge multimodale [19]. La séquence thérapeutique reste l'élément central de cette prise en charge intégrant la nécessité de préserver la qualité de vie du patient, de ne pas priver de lignes de traitements successifs en raison de toxicités induites par les agents antérieurs (exemple : insuffisance rénale contre-indiquant une RIV) et de ne pas entraîner des effets secondaires délétères (exemple : myélodysplasie secondaire à une RIV précoce). L'utilisation des ASS dans les carcinoïdes bronchiques repose principalement sur l'étude rétrospective de Sullivan et al. retrouvant, sur 61 patients en progression traités par ASS en première ligne (75 %) ou plus, une stabilité de la maladie dans 77 % des cas et une survie sans progression (SSP) de 17,4 mois [20]. L'essai de phase III randomisé SPINET comparant lanréotide contre placebo en première ligne de carcinoïdes bronchiques

Tableau 3 Sélection des principaux protocoles de chimiothérapies IV ou orales évalués dans les carcinoïdes bronchiques

Protocole	n	RO	Médiane de survie	Référence
STZ + cyclophosphamide	47	12 %	?	Moertel CG, et al. Cancer Clin Trials 1979;2(4):327-34
STZ + 5-Fu	42	17 %	?	
STZ + 5-Fu	27	16 %	SG 24 mois	Sun W, et al. J Clin Oncol 2005;23:4897-904
Gemox	24	25 %	SSP 16 mois SG NA	Walter T, et al. Lung Cancer 2016 Jun;96:68-73
Folfox	21	14 %	SSP 13 mois SG 30 mois	
Témazolomide	31	14 %	SSP 5 mois SG 23 mois	Crona J, et al. Neuroendocrinology 2013;98(2):151-5
Évérolimus + octréotide	33		SSP 14 mois	Fazio N, et al. Chest 2013 Apr;143(4):955-962
Évérolimus	63		SSP 9 mois	Fazio N, et al. Cancer Sci 2018 Jan;109(1):174-181
Évérolimus	42		SSP 13 mois	Ferolla P, et al. Lancet Oncol 2017;18(12):1652-1664
Évérolimus + pasiréotide	41		SSP 12 mois	

STZ : streptozocine ; Gemox : Gemcitabine-Oxaliplatine ; Folfox : 5-Fu-oxaliplatine ; NA : non atteinte ; SG : survie globale ; SSP : survie sans progression

Tableau 4 Essais évérolimus dans les carcinoïdes bronchiques						
Essai [réf]	Design	Carcinoïdes bronchiques/effectif total (n/ N)	Obj. Prin.	Tts antérieurs (ASS/CT)	SSP (mois)	Résultat
RADIANT 2 [22]	EVE + octréotide vs placebo + octréotide	33/216 vs 11/213	SSP	66 %/45 %	13,6 vs 5,6	HR 0,72 p = 0,22 ns
RADIANT 4 [23]	Évérolimus vs placebo	63/205 vs 27/97	SSP	42 %/42 %	9,2 vs 3,6	HR 0,5
LUNA [25]	EVE + pasiréotide vs évérolimus vs Pasiréotide	41(100 %) vs 42 (100 %) vs 41(100 %)	DCR à 9 mois	48 %/ ?	11,8 vs 12,5 vs 8,5	

ASS : analogue de la somatostatine ; CT : chimiothérapie ; ns : non significatif ; EVE : évérolimus ; Obj. Prin : objectif principal ; DCR : *disease control rate*

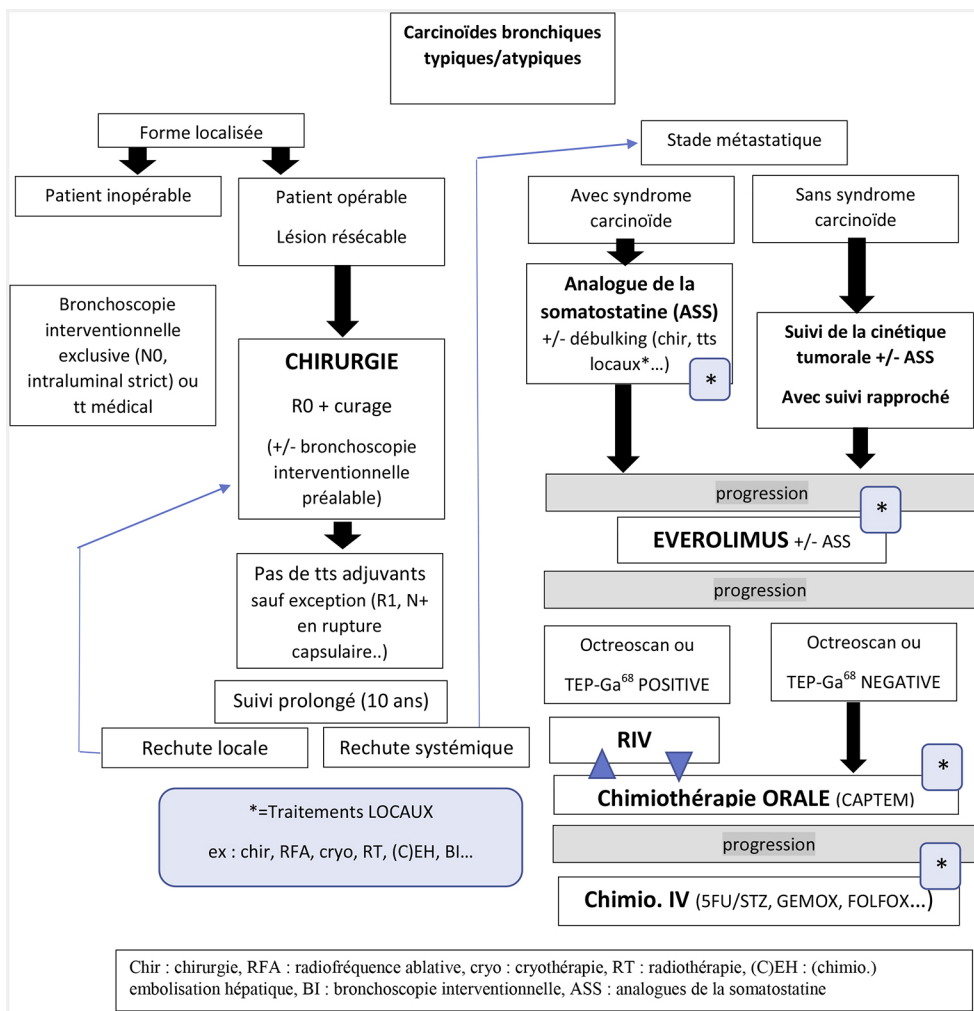


Fig. 3 Proposition d’algorithme thérapeutique des carcinoïdes bronchiques (inspiré de Caplin et al., Arpin et al. et Mariniello et al. [9,10,26])

non fonctionnels permettra de préciser la place des ASS dans l'algorithme thérapeutique. Dans les carcinoïdes bronchiques, l'association sel de platine/étoposide n'est pas indiquée. Les chimiothérapies ayant démontré, sur de faibles effectifs, des taux de réponses de l'ordre de 20 % combinent 5-Fu/streptozocine ou 5-Fu/doxorubicine ± cyclophosphamide. Walter et al. rapportaient les résultats des protocoles Gemox et Folfox utilisés principalement en deuxième ligne et plus chez respectivement 24 et 21 patients atteints de carcinoïdes bronchiques. Sur l'effectif global, les taux de réponse partielle et de stabilité étaient de 20 et 64 % [21]. Les chimiothérapies orales avec témozolomide et capécitabine peuvent être utilisées en monothérapie ou en association (protocole CAPTEM), sachant que le niveau de preuve est faible (Tableau 3) [9,10]. Les essais RADIANT 2 et 4 ont confirmé l'intérêt d'inhiber la voie PI3K/AKT/mTOR dans les carcinoïdes. Ces essais incluaient respectivement 44 et 90 patients atteints de carcinoïdes bronchiques, soit 10 et 30 % des inclusions totales [22,23]. Dans l'essai RADIANT 2 (évérolimus + octréotide versus octréotide), la différence de SSP était cliniquement intéressante sans être statistiquement significative (13,6 versus 5,6 mois, $p = 0,228$) [22]. L'essai RADIANT 4 randomisait des patients atteints de carcinoïdes digestifs et pulmonaires non fonctionnels en progression entre évérolimus ou placebo. Près de la moitié des 90 cas de carcinoïdes bronchiques étaient prétraités par ASS. Le risque de progression tumorale était réduit de 50 % dans le bras évérolimus avec une SSP de 9,2 contre 3,6 mois pour le bras placebo sans dégradation de la qualité de vie [23,24]. L'essai randomisé de phase II LUNA concernait spécifiquement les carcinoïdes bronchiques ou thymiques. Les 124 patients inclus étaient randomisés entre pasiréotide ($n = 41$), évérolimus ($n = 42$) ou la combinaison pasiréotide/évérolimus ($n = 41$). Il s'agissait de 39 cas de CT (31 %) et de 85 cas de CAT, et 40 % des patients avaient reçu un traitement antérieur par ASS. Les résultats étaient favorables au bras évérolimus en monothérapie avec une SSP avec 12,5 contre 8,5 mois pour le pasiréotide et 11,8 mois pour la combinaison. Les effets secondaires sévères (grade 3/4) liés au traitement par évérolimus étaient : hyperglycémie (17 %), stomatite (10 %) et diarrhées (7 %), avec réduction de dose ou arrêt chez 52 % des patients (Tableau 4) [25]. A contrario des TNE du grêle, l'intérêt de la RIV par lutathérapie n'est pas encore formellement démontré dans les carcinoïdes bronchiques. Les séries rétrospectives de Mariniello et al. (114 patients prétraités en progression, SSP et SG respectives de 28 et 59 mois), de Brabander et al. (23 patients, SSP de 52 mois) et le seul essai prospectif de Ianniello et al. (34 patients, taux de contrôle de la maladie de 80 %, SSP de 20 mois) apportent des arguments en faveur de la RIV dans les carcinoïdes bronchiques [26–28] (Fig. 3). La question d'un positionnement plus précoce de la RIV dans la stratégie thérapeutique se pose main-

tenant. De nombreuses questions demeurent sur la prise en charge des carcinoïdes bronchiques et notamment sur la séquence thérapeutique optimale, l'indication précise de la RIV, les stratégies d'induction et/ou adjuvants ou encore l'identification de biomarqueurs prédictifs [29,30]. L'accès des patients à l'expertise (réseaux RENATEN et TENpath) et aux plateaux techniques de référence, l'organisation territoriale des soins, le financement des traitements et de la recherche académique ainsi que l'intégration des patients représentent aussi des enjeux majeurs dans le domaine des carcinoïdes bronchiques.

Liens d'intérêts : l'auteur signale des honoraires pour un board Novartis, sa participation à un essai IPSEN et une prise en charge de frais de déplacement par IPSEN.

Références

1. Travis WD, Brambilla E, Nicholson AG, et al (2015) The 2015 World Health Organization Classification of Lung Tumors: impact of genetic, clinical and radiologic advances since the 2004 classification. *J Thorac Oncol* 10:1243–60
2. Dasari A, Shen C, Halperin D, et al (2017) Trends in the incidence, prevalence, and survival outcomes in patients with neuroendocrine tumors in the United States. *JAMA Oncol* 3:1335–42
3. Fazio N, Ungaro A, Spada F, et al (2017) The role of multimodal treatment in patients with advanced lung neuroendocrine tumors. *J Thorac Dis* 9:S1501–S1510
4. Swarts DR, van Suylen RJ, den Bakker MA, et al (2014) Interobserver variability for the WHO classification of pulmonary carcinoids. *Am J Surg Pathol* 38:1429–36
5. Rossi G, Bertero L, Marchiò C, Papotti M (2018) Molecular alterations of neuroendocrine tumors of the lung. *Histopathology* 72:142–52
6. Tsuruoka K, Horinouchi H, Goto Y, et al (2017) PD-L1 expression in neuroendocrine tumors of the lung. *Lung Cancer* 108:115–20
7. Litvak A, Pietanza MC (2016) Bronchial and thymic carcinoid tumors. *Hematol Oncol Clin North Am* 30:83–102
8. Lecomte P, Binquet C, Le Bras M, et al (2018) Histologically proven bronchial neuroendocrine tumors in MEN1: a GTE 51-Case Cohort Study. *World J Surg* 42:143–52
9. Caplin ME, Baudin E, Ferolla P, et al (2015) Pulmonary neuroendocrine (carcinoid) tumors: European Neuroendocrine Tumor Society expert consensus and recommendations for best practice for typical and atypical pulmonary carcinoids. *Ann Oncol* 26:1604–20
10. Arpin D, Geriniere L, Lombard-Bohas C; Comité de rédaction des référentiels Auvergne Rhône-Alpes en oncologie thoracique (2018) Référentiel sur les tumeurs neuroendocrines Thoraciques : actualisation 2018. Téléchargeable sur <http://espacecancer.sante-ra.fr/Pages/referentiels.aspx> et sur www.lecancer.fr
11. Guarino C, Mazzarella G, De Rosa N, et al (2016) Pre-surgical bronchoscopic treatment for typical endobronchial carcinoids. *Int J Surg* 33:S30–S35
12. Reuling EMBP, Dickhoff C, Plaisier PW, et al (2018) Endobronchial treatment for bronchial carcinoid: patient selection and predictors of outcome. *Respiration* 95:220–7

13. Rossi G, Cavazza A, Spagnolo P, et al (2016) Diffuse idiopathic pulmonary neuroendocrine cell hyperplasia syndrome. *Eur Respir J* 47:1829–41
14. Yao JC, Hassan M, Phan A, et al (2008) One hundred years after “carcinoid”: epidemiology of and prognostic factors for neuroendocrine tumors in 35,825 cases in the United States. *J Clin Oncol* 26:3063–72
15. Goldstraw P, Chansky K, Crowley J, et al (2016) 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* 11:39–51
16. Treglia G, Castaldi P, Rindi G, et al (2012) Diagnostic performance of gallium-68 somatostatin receptor PET and PET/CT in patients with thoracic and gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours: a meta-analysis. *Endocrine* 42:80–7
17. Lamarca A, Pritchard DM, Westwood T, et al (2018) 68Gallium DOTANOC-PET Imaging in Lung Carcinoids: Impact on Patients’ Management. *Neuroendocrinology* 106:128–38
18. Filosso PL, Guerrero F, Falco NR, et al (2019) Anatomical resections are superior to wedge resections for overall survival in patients with Stage 1 typical carcinoids. *Eur J Cardiothorac Surg* 55:273–9
19. Fazio N, Ungaro A, Spada F, et al (2017) The role of multimodal treatment in patients with advanced lung neuroendocrine tumors. *J Thorac Dis* 9:S1501–S1510
20. Sullivan I, Le Teuff G, Guigay J, et al (2017) Antitumour activity of somatostatin analogues in sporadic, progressive, metastatic pulmonary carcinoids. *Eur J Cancer* 75:259–267
21. Walter T, Planchard D, Bouledrak K, et al (2016) Evaluation of the combination of oxaliplatin and 5-fluorouracil or gemcitabine in patients with sporadic metastatic pulmonary carcinoid tumors. *Lung Cancer* 96:68–73
22. Fazio N, Granberg D, Grossman A, et al (2013) Everolimus plus octreotide long-acting repeatable in patients with advanced lung neuroendocrine tumors: analysis of the phase 3, randomized, placebo-controlled RADIANT 2 study. *Chest* 143:955–62
23. Fazio N, Buzzoni R, Delle Fave G, et al (2018) Everolimus in advanced, progressive, well-differentiated, non-functional neuroendocrine tumors: RADIANT 4 lung subgroup analysis. *Cancer Sci* 109:174–81
24. Pavel ME, Singh S, Strosberg JR, et al (2017) Health-related quality of life for everolimus versus placebo in patients with advanced, non-functional, well-differentiated gastrointestinal or lung neuroendocrine tumours (RADIANT 4): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 18:1411–22
25. Ferolla P, Brizzi MP, Meyer T, et al (2017) Efficacy and safety of long-acting pasireotide or everolimus alone or in combination in patients with advanced carcinoids of the lung and thymus (LUNA): an open-label, multicentre, randomised, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 18:1652–64
26. Mariniello A, Bodei L, Tinelli C, et al (2016) Long-term results of PRRT in advanced bronchopulmonary carcinoid. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 43:441–52
27. Brabander T, van der Zwan WA, Teunissen JJM, et al (2017) Long-term efficacy, survival, and safety of [177Lu-DOTA0, Tyr3]octreotate in patients with gastroenteropancreatic and bronchial neuroendocrine Tumors. *Clin Cancer Res* 23:4617–24
28. Ianniello A, Sansovini M, Severi S, et al (2016) Peptide receptor radionuclide therapy with (177)Lu-DOTATATE in advanced bronchial carcinoids: prognostic role of thyroid transcription factor 1 and (18)F-FDG PET. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 43:1040–6
29. Melosky B (2018) Advanced typical and atypical carcinoid tumours of the lung: management recommendations. *Curr Oncol* 25:S86–S93
30. Baudin E, Hayes AR, Scoazec JY, et al (2019). Unmet medical needs in pulmonary neuroendocrine (carcinoid) neoplasms. *Neuroendocrinology* 108:7–17