



150

LINEE GUIDA 2023 PER IL TRATTAMENTO DEI TUMORI NEUROENDOCRINI (NET) TORACICI

153

TRATTAMENTO CHIRURGICO

154

TRATTAMENTO SISTEMICO DEI NET POLMONARI
A BASSO GRADO (CARCINOIDI TIPICI E ATIPICI)

157

TRATTAMENTO SISTEMICO PER LCNEC

158

IMMUNOTERAPIA NEI NET TORACICI

159

TRATTAMENTO DELLE SINDROMI ASSOCIATE AI NET



LINEE GUIDA 2023 PER IL TRATTAMENTO DEI TUMORI NEUROENDOCRINI (NET) TORACICI

L'impiego di una classificazione facilmente riconoscibile, riconosciuta e condivisa è alla base della chiarezza ed efficacia della comunicazione di un report anatomo-patologico. Nell'ambito dei tumori neuroendocrini (NET) del polmone, che rappresentano circa il 25% dei tumori polmonari, la classificazione attualmente in uso è quella della WHO [1] che comprende il carcinoma tipico (9%), il carcinoma atipico (1%), il carcinoma a piccole cellule (75%) ed il carcinoma neuroendocrino a grandi cellule (LCNEC, 15%) (**Tabella 1**). In particolare, si classificano i NET polmonari in: carcinoma neuroendocrino ben differenziato (G1) (corrispondente al carcinoma tipico); carcinoma neuroendocrino moderatamente differenziato (G2) (corrispondente al carcinoma atipico); carcinoma neuroendocrino scarsamente differenziato (G3), distinto in una variante a piccole cellule o a grandi cellule [2, 3].

I criteri alla base di una diagnosi di NET si fondano sul riconoscimento di distinte caratteristiche morfologiche (pattern architetturale in nidi, trabecole, o disposizione a palizzata con formazione di strutture similrosette) e citologiche, associate all'espressione immunoistochimica di almeno uno dei marcatori pan-neuroendocrini (Sinaptofisina, Cromogranina, CD56, enolase neuro specifica (NSE). Nell'ottica del contenimento dei costi, si segnala come il marker neuroendocrino sinaptofisina sia dotato di maggiore specificità (ad esempio rispetto al CD56 od al NSE) e di maggiore sensibilità indipendentemente dal grading tumorale (contrariamente all'espressione della cromogranina che generalmente si riduce all'incrementare del grado di aggressività biologica della neoplasia). Se il campione diagnostico disponibile è rappresentato esclusivamente da preparati citologici, in assenza di un eventuale citoincluso (cell block), un'oculata gestione del materiale biologico suggerisce la sinaptofisina come marcatore neuroendocrino di prima scelta e l'utilizzo, in seconda istanza della cromogranina o del CD56. Una volta accertato il morfotipo neuroendocrino della neoplasia è mandatorio cercare di fornire informazioni circa il suo grado di aggressività biologica. Il grading dei NET si basa su criteri strettamente morfologici che sono rappresentati dalla presenza o meno di necrosi tumorale e dall'indice mitotico (numero di mitosi osservabili in un'area di 2 mm² ovvero in 10 campi a forte ingrandimento (10 HPF). Nei NET scarsamente differenziati (carcinoma a piccole cellule e LCNEC) la necrosi tumorale può essere estesa (a carta geografica), mentre nei carcinomi neuroendocrini a medio grado di differenziazione, se presente, può essere limitata ad alcuni elementi cellulari (necrosi puntata) e mostrare caratteristiche di tipo apoptotico [1]. Particolare attenzione deve essere posta nella distinzione, non sempre agevole, tra una reale necrosi tumorale ed eventuali modificazioni necrotiche di tipo ischemico che si possono osservare soprattutto in seguito a precedenti procedure invasive eseguite nel tentativo di ottenere un adeguato campione biotico.

La qualità e la quantità di campione sottoposto ad analisi patologica sono variabili che possono influenzare sensibilmente il giudizio circa l'istogenesi ed il grading di un NET. Esclusivamente l'asportazione e l'esame dell'intera neoplasia consente un'adeguata valutazione delle caratteristiche morfologiche che autorizzano una valutazione del grading dei NET (microstruttura, caratteristiche citologiche nucleari/citoplasmatiche, indice mitotico ed eventuale presenza di necrosi). Al contrario, una piccola biopsia od un campione citologico in cui la popolazione neoplastica sia solo parzialmente rappresentata e frequentemente gravata da artefatti da prelievo [4], potrebbe non permettere la completa soddisfazione di tutti i criteri necessari a definirne il fenotipo neuroendocrino ed il relativo grading tumorale. In particolare, il giudizio circa il grading della neoplasia potrebbe essere inficiato dalla difficoltà di appurare il corretto indice

**TABELLA 1.** Classificazione dei tumori neuroendocrini polmonari

Carcinoide tipico	Carcinoma neuroendocrino di basso grado (G1)	<2 mitosi/mm ² (10HPF) su area ≥0.5 cm* Assenza di necrosi Ki67<20% (<5%)
Carcinoide atipico	Carcinoma neuroendocrino di grado intermedio (G2)	2-10 mitosi/mm ² (10HPF) su area ≥0.5 cm* Presenza di necrosi Ki67<20%
LCNEC	Carcinoma neuroendocrino di alto grado (G3)	>10mitosi/mm ² (10HPF) Presenza di necrosi Ki67≥20%
SCLC		Fenotipo NSCLC ed espressione di markers neuroendocrini Fare riferimento alle linee guida del microcitoma polmonare

*<0.5 cm definisce TUMORLETS

mitotico e la presenza o meno di aree di necrosi tumorale, soprattutto in occasione di neoplasie neuroendocrine di grado intermedio/G2 (carcinoide atipico). Pertanto, mentre appare affidabile anche su piccola biopsia o su materiale citologico la definizione delle lesioni G3 (carcinoma a piccole cellule o LCNEC), non è altrettanto garantito il giudizio diagnostico nelle forme ben differenziate e moderatamente differenziate (G1-G2), laddove i requisiti necessari siano valutabili con variabile grado di approssimazione e la cui conferma sia da differirsi all'esame dell'intera lesione dopo asportazione, ove vi sia indicazione clinica. Alla luce delle difficoltà diagnostiche espresse, un ausilio potrebbe derivare dall'impiego dell'indice di proliferazione cellulare (Ki67), il quale sebbene non ancora convalidato, ma in alcuni studi dimostratosi efficace, potrebbe risultare parametro utile alla definizione del grado di aggressività biologica delle neoplasie neuroendocrine toracopolmonari [5, 6] così come accade per i tumori neuroendocrini dell'apparato gastroenterico. La presenza di un Ki67 elevato, in assenza dei criteri diagnostici maggiori per la definizione del grading, consentirebbe di orientare la diagnosi verso un carcinoma neuroendocrino di alto grado (G3); parimenti un indice mitotico molto basso (< 2%) potrebbe permettere, in assenza di criteri maggiori, di orientare la diagnosi verso un tumore neuroendocrino ben differenziato (G1). Nella valutazione del grading dei NET, ulteriore ausilio, seppur indiretto e privo di dimostrata accuratezza, è dato dalla decrescente espressione del TTF-1 che risulta marcatamente presente in circa il 70-90% dei casi di carcinoma neuroendocrino di alto grado/G3, sino ad essere generalmente debole o del tutto assente nelle forme G1 (carcinoide tipico) [7, 8].



In alcune occasioni, la popolazione neoplastica neuroendocrina si associa ad uno o più istotipi usuali di tumore polmonare quale l'adenocarcinoma od il carcinoma squamoso. La definizione di carcinoma neuroendocrino combinato si basa sulla coesistenza di uno o più istotipi, di cui uno neuroendocrino, nel medesimo materiale biologico in esame [9, 10]. Ciascuna delle due popolazioni neoplastiche deve rappresentare almeno il 10% della neoplasia globale. Pertanto, tale diagnosi può essere accertata solo in caso di campioni operatori. Al contrario, nei piccoli campioni bioptici o campioni citologici, la diagnosi di carcinoma neuroendocrino combinato può essere solo suggerita e differita all'esame dell'intera lesione dopo asportazione.

Sebbene tradizionalmente il sistema di stadiazione TNM non sia stato applicato ai NET polmonari, il TNM è stato dimostrato essere utile in questi pazienti tanto da indurre lo IASLC (International Association for the Study of Lung Cancer) a raccomandarne il suo utilizzo anche per i NET polmonari [11]. Da un punto di vista diagnostico la valutazione dei pazienti con NET polmonari rimane difficoltosa poiché questi tumori mostrano un lento metabolismo del glucosio e possono presentarsi come piccole lesioni con differente localizzazione anatomica. Il workup diagnostico si affida principalmente alle procedure interventistiche per la diagnosi istologica (fibrobroncoscopia +/- EBUS; mediastinoscopia cervicale o agobiopsia TC-guidata), di imaging convenzionale (TC, US, e RMN) e, in alcuni casi, all'imaging funzionale, in particolare la scintigrafia per i recettori della somatostatina (SRS) o Octreoscan [12]. La diagnostica medico-nucleare grazie alla disponibilità di analoghi radiomarcanti della somatostatina, ha consentito lo sviluppo di un approccio diagnostico estremamente innovativo: l'imaging recettoriale, che ha come razionale l'internalizzazione, recettoremediata, del complesso recettore-ligando radiomarcato e la sua ritenzione intracellulare. La scintigrafia recettoriale con [111In-DTPA0]-octreotide (Octreoscan®) ha un'elevata accuratezza diagnostica ed un significativo impatto sulla gestione dei pazienti affetti da tumori neuroendocrini [12]. La TC e/o la RM sono utilizzate per la localizzazione iniziale del tumore primitivo, in particolare se non è clinicamente funzionante, e nella caratterizzazione dei rapporti con organi e strutture anatomiche vicine. L'imaging funzionale, invece, risulta più utile nella valutazione dell'estensione della malattia, nella stadiazione e ristadiazione, nonché nella scelta della terapia, in particolare con gli SSA "freddi" e radiomarcanti, perché caratterizza lo stato recettoriale. Nelle forme funzionanti, l'imaging recettoriale consente spesso la localizzazione del tumore primitivo quando questo è posto in siti inusuali: nel tessuto miocardico o mammario, o in aree difficilmente analizzabili, come i bronchi periferici. La scintigrafia con [111In-DTPA0]-octreotide, validata per oltre 20 anni in molte migliaia di pazienti, è un esame relativamente semplice, non invasivo, senza effetti collaterali per il paziente, con un vantaggioso rapporto costo-efficacia, e un'elevata sensibilità nella evidenziazione dei tumori neuroendocrini che sovra-esprimono i recettori di tipo 2 della somatostatina. I livelli di sensibilità sono ben documentati nei differenti istotipi, che rientrano nella definizione di tumori neuroendocrini [13-15]. L'unico limite è rappresentato dalla risoluzione spaziale per lesioni di diametro massimo < 10 mm; anche se è doveroso ricordare che un esame scintigrafico eseguito correttamente (dose appropriata, elevata statistica di conteggi acquisiti, etc.) conferisce una buona sensibilità al test. I limiti di risoluzione della scintigrafia sono stati notevolmente migliorati dall'introduzione della PET recettoriale con octreotide marcato con l'emettitore di positroni Gallio-68 (PET con 68Ga-DOTA-octreotide). I tre SSA più comunemente usati sono DOTA-Tyr3-octreotide (DOTATOC), DOTA-Tyr3-octreotate (DOTA-TATE) e DOTA-Nal 3-octreotide (DOTA-NOC). Questi analoghi hanno un profilo di affinità simile all'octreotide, in particolare per sst2. Solo DOTANOC presenta affinità anche per sst 3 [16]. In uno studio, condotto su 18 pazienti con tumori endocrini del polmone, è stato possibile dimostrare come la captazione di 68Ga-DOTATATE sia più selettiva e con livelli di captazione più alti nelle forme ben differenziate, decrescendo nei carcinoidi atipici,



fino ad essere trascurabile negli istotipi ad alto grado [17]. In dettaglio, nei carcinoidi tipici i livelli di captazione di ^{68}Ga -DOTATATE ($\text{SUV}_{\text{max}} \geq 8.2$) erano di gran lunga più alti di quelli misurati negli altri istotipi ($\text{SUV}_{\text{max}} = 2.2\text{--}2.8$). Nella stessa popolazione è stato dimostrato che i livelli di captazione di ^{18}F -FDG sono estremamente bassi, quando rilevabili, nelle forme ben differenziate per aumentare progressivamente nelle forme ad alto grado; passando da livelli di $\text{SUV}_{\text{max}} < 3.4$ nel carcinoma tipico a livelli di $\text{SUV}_{\text{max}} \geq 11.7$ per aumentare progressivamente nel LCNEC e SCLC [17, 18]. La PET/TC con ^{68}Ga -DOTA-SSA è già diventata fondamentale nella gestione dei pazienti con tumori neuroendocrini e viene sempre più utilizzata in centri specializzati, in virtù della maggiore accuratezza diagnostica vs. l'imaging scintigrafico convenzionale [19]. Questa metodica, infatti, presenta la massima sensibilità diagnostica (97%) rispetto alla TC (61%) ed alla scintigrafia (52%), per l'identificazione di lesioni a livello linfonodale, osseo ed epatico, nonché di tumori primitivi a sede ignota e di lesioni a localizzazione inusuale [20].

TRATTAMENTO CHIRURGICO

Nella valutazione chirurgica dei NET si può affermare che non esistono differenze di indicazione chirurgica rispetto ai NSCLC. Infatti, per i vari tipi di NET operabili, siano essi carcinoidi tipici o atipici o LCNEC, la resezione chirurgica rappresenta l'opzione terapeutica principale. I tumori carcinoidi tipici presentano la prognosi migliore con la più alta sopravvivenza a lungo termine (90% o più a 5 e 10 anni) [21]. Le recidive si presentano solo dal 3% al 5% e solo il 15% dei decessi sono dovuti al tumore carcinoma tipico [21]. Per i carcinoidi atipici la prognosi è peggiore (circa il 70% a 5 anni ed il 50% a 10 anni) con un tasso di recidiva che raggiunge il 25% [22]. Il coinvolgimento linfonodale chiaramente influenza la sopravvivenza [23, 24]. La sopravvivenza a 5 e 10 anni per i carcinoidi tipici è circa 90% e 75% in caso di pN1-2 con scarsa differenza tra N1 e N2 [22]. La sopravvivenza a 5 e 10 anni per i carcinoidi atipici è invece del 60% e 50% in caso di pN1-2 comparata a 85% e 70% in caso di pN0 [22]. Per tali ragioni la resezione chirurgica polmonare deve essere in ogni caso accompagnata dalla linfadenectomia ilare e mediastinica che, come per i NSCLC, rappresenta un atto chirurgico mandatorio ai fini diagnostici dell'assetto linfonodale [24, 25]. Anche per i NET, così come per i NSCLC, le opzioni relative alla tecnica chirurgica da utilizzare, variano a seconda dei casi clinici comprendendo le resezioni polmonari anatomiche (lobectomia o pneumonectomia incluse le resezioni conservative con risparmio di parenchima - broncosplastiche) [26, 27] e, sebbene molto discusse, anche le resezioni segmentarie atipiche per i carcinoidi tipici periferici [28]. L'esame estemporaneo sui margini bronchiali deve essere sempre eseguito durante questo tipo di intervento chirurgico: anche se in letteratura è riportata una lunga sopravvivenza per i pazienti con margini positivi. Resezioni maggiori (bilobectomia o pneumonectomia) dovrebbero sempre essere eseguite in caso di margini positivi. Nel 5-10% dei casi i carcinoidi tipici sono strutture endobronchiali di forma polipoide senza estensione attraverso la parete cartilaginea del bronco; in questi casi, altamente selezionati, è possibile eseguire la rimozione endobronchiale [29, 30]. In alcuni studi prospettici, la resezione completa è stata raggiunta in circa il 50% dei pazienti selezionati, con un tasso di recidiva del 5% (5 su 59, follow-up mediano di 8 anni) che furono tutti successivamente resecati [29, 30]. Dalla revisione della letteratura sulla rimozione endobronchiale dei carcinoidi si rileva come tale procedura sia gravata da elevati tassi di recidive (87% di 30 pazienti con follow-up) [31, 32]. Il tasso di recidiva può essere superiore per i carcinoidi atipici (inizialmente classificati in modo errato come carcinoidi tipici) [30]. Uno studio retrospettivo sul trattamento endoscopico dei carcinoidi bronchiali comparato con il trattamento resettivo chirurgico ha riportato sopravvivenze simili (94.5% per il gruppo chirurgico versus 94.4% per il gruppo endoscopico, $p=0.9$) nei due gruppi



senza segni di recidiva radiologica o endoscopica nei 69 pazienti sopravvissuti [33]. Avanzate competenze delle procedure endobronchiali sono essenziali, e, in questo particolare gruppo di pazienti, è necessario un frequente, accurato, prospetticamente pianificato follow-up. Con tali condizioni la rimozione endobronchiale può essere considerata ragionevole.

TRATTAMENTO SISTEMICO DEI NET POLMONARI A BASSO GRADO (CARCINOIDI TIPICI E ATIPICI)

ANALOGHI DELLA SOMATOSTATINA (SSA)

L'utilizzo degli SSA nell'ambito dei NET polmonari si basa sull'esperienza traslata dagli studi di fase III condotti nei NET gastroenteropancreatici (GEP). Infatti, l'unico studio di fase III iniziato nei NET toracici, lo studio SPINET, è stato chiuso per scarso accrual [34]. Diverse casistiche retrospettive, che includevano NET polmonari trattati con SSA in diverse linee di trattamento, ne hanno confermato il dato di attività, con PFS di 11-18 mesi [35, 36]. Lo studio LUNA, uno studio prospettico di fase II a 3 bracci, ha incluso pazienti con NET esclusivamente toracici. Nel braccio di pazienti trattati con pasireotide LAR (analogo della somatostatina che si lega a 4 dei 5 recettori della somatostatina) è stata osservata una risposta obiettiva del 58.5% con una PFS mediana di 8.5 mesi (95% CI 5.7-NE) [37].

L'utilizzo di SSA è pertanto indicato nelle forme con espressione del recettore per la somatostatina SSTR-2, a lenta crescita.

CHEMIOTERAPIA

Pur essendo i carcinoidi tipici ed atipici considerati neoplasie poco chemiosensibili, esistono dati sull'utilizzo della chemioterapia in questi tumori. Pochi sono gli studi prospettici, che sono stati comunque effettuati su una popolazione di tumori neuroendocrini mista contenente anche carcinoidi a partenza polmonare. I due farmaci chemioterapici di cui sono disponibili maggior numero di evidenze sono la temozolomide (TMZ) e l'oxaliplatino. In uno studio di fase II, Bajetta e collaboratori hanno valutato attività e profilo di tossicità della combinazione di capecitabina + oxaliplatino in 40 pazienti con tumori neuroendocrini (NET) tra cui 27 pazienti con NET ben differenziati in progressione dopo trattamento con SSA e 13 pazienti con NET poco differenziati mai trattati [38]. Dieci di questi pazienti erano affetti da NET polmonari. Nei 27 pazienti con NET ben differenziati il tasso di risposte parziali (PR) è stato 30%, con il 48% di stabilizzazioni (SD). In una analisi retrospettiva si è valutata l'attività della temozolomide in monoterapia in 36 pazienti pretrattati affetti da NET in stadio avanzato, tra cui 13 carcinoidi bronchiali [39]. Risposte obiettive si sono riportate nel 14% dei pazienti e stabilità di malattia nel 53%, con una tossicità prevalentemente midollare (14% di piastrinopenie di grado 3-4). Uno studio prospettico di fase II recentemente presentato, ATLANT, ha valutato l'associazione di TMZ e lanreotide in una popolazione specifica di NET toracici [40]. Lo studio è risultato formalmente negativo nell'endpoint primario, ovvero il DCR a 9 mesi, ma il dato di PFS di 37 settimane è incoraggiante.

Al momento non esistono studi randomizzati che confrontino la chemioterapia con SSA nei carcinoidi avanzati. Studi randomizzati prospettici sono essenziali per poter definire il miglior approccio terapeutico. Al momento, l'indicazione alla chemioterapia è suggerita per i pazienti con



tumori avanzati, non resecabili, in progressione. La TMZ è indicata come trattamento di prima scelta, lasciando l'utilizzo di sale di platino a progressione [41].

EVEROLIMUS

La via di mTOR risulta attivata nei NET polmonari. Alcuni autori italiani hanno analizzato l'espressione di mTOR fosforilata (p-mTOR) e del suo downstream p70-S6K (p-S6K) e 4EBP1 (p-4EBP1) in un'ampia serie di 218 NET polmonari resecati. In particolare, si trattava di 24 carcinoidi tipici metastatici, 73 carcinoidi atipici, 60 carcinomi neuroendocrini a grandi cellule e 61 microcitomi polmonari. In immunohistochimica livelli maggiori di p-mTOR e di p-S6K sono stati rilevati nei carcinoidi tipici ed atipici rispetto agli altri due istotipi ($p < 0.001$). Inoltre, p-mTOR risultava positivamente associata con l'espressione dei recettori per la somatostatina [42].

Everolimus è un inibitore di mTOR, in particolare della sua subunità mTORC-1. Sulla base dei supposti meccanismi di resistenza ad everolimus, quali riattivazione di mTOR tramite akt ed IGF-IGFR esiste un rationale per associare everolimus ad octreotide, noto per la sua azione inibitrice sia su akt sia su IGF1 [43, 44]. I NET polmonari di basso grado sono stati trattati in diversi studi con everolimus. Nessuno di tali studi era specifico per i NET polmonari. Nello studio di fase II pubblicato nel 2008 da Yao, nel quale erano inclusi 30 pazienti con diagnosi di carcinoma e 30 con diagnosi di NET pancreatico, solo 4 avevano un NET polmonare. Lo studio in generale dimostrava come everolimus alla dose di 10 mg al dì, ma anche di 5 mg al dì, fosse attivo e che lo fosse maggiormente nei NET pancreatici [45]. Nello studio RADIANT-2, che confrontava everolimus + octreotide LAR versus placebo + octreotide LAR in 429 pazienti con NET ben o moderatamente differenziato associato a sindrome da carcinoma, i NET ad origine polmonare erano 44. Non essendo prevista stratificazione per sede primitiva la loro distribuzione risulta sbilanciata, con 11 pazienti nel braccio placebo e 33 in quello everolimus. L'analisi retrospettiva a posteriori per sottogruppi ha dimostrato che everolimus ha prolungato la PFS da 5.6 a 13.6 mesi. Pur non essendo risultato statisticamente significativo tale dato è da tenere clinicamente in considerazione [46]. Una popolazione di NET polmonari a basso grado di malignità, molto diversa da quella inclusa nel RADIANT-2 è quella inclusa nello studio RAMSETE. Si tratta infatti di pazienti con NET polmonare non funzionante e che non ricevevano octreotide LAR. In questo studio sono stati trattati con everolimus 22 pazienti con NET polmonare o timico in progressione. È stato osservato controllo della crescita tumorale nel 60% dei casi con 129 giorni (range 84-321) di PFS [47].

Questo studio ha creato le basi per uno studio prospettico, randomizzato, placebo-controllato, in doppio cieco, di fase III, che include pazienti con NET non funzionante, non pancreatico, in progressione radiologica (RADIANT-4). Nello studio RADIANT-4 sono stati arruolati 302 pazienti con una PFS mediana di 11 mesi per il braccio everolimus e 3.9 mesi per il placebo (hazard ratio [HR] 0.48; $p < 0.00001$). Nell'analisi prepianificata di sottogruppo, nei 90 pazienti con NET polmonare si è confermato il dato di PFS con HR 0.50 (95%CI 0.28-0.88) [48]. Lo Studio LUNA, di fase II randomizzato, a tre bracci, è l'unico studio prospettico specificamente disegnato per carcinoidi polmonari e timici non-funzionanti in progressione. Lo studio è concluso con l'arruolamento di 124 pazienti con interessanti risultati preliminari. Il braccio con everolimus ha riportato una risposta obiettiva del 39% con una PFS mediana di 12.5 mesi; il braccio di combinazione di entrambi i trattamenti ha registrato una risposta obiettiva 33.3% con una PFS mediana di 11.8 mesi. Purtroppo, lo studio non è stato dimensionato per un confronto diretto



tra i tre bracci di trattamento ma l'attività di entrambi i farmaci nei carcinoid toracici è stata dimostrata [37]. Everolimus, alla dose di 10 mg/die, è stato registrato da FDA ed EMA, ed è rimborsato da AIFA per il trattamento dei NET di origine gastrointestinale o polmonare, ben differenziati, non funzionanti, in progressione.

TERAPIA RADIORETTORIALE

La terapia radiorettoriale o PRRT (Peptide Receptor Radionuclide Therapy) consiste nella somministrazione sistemica di un radiopeptide analogo della somatostatina, solitamente ^{90}Y -DOTATOC (DOTA-Tyr3-octreotide marcato con ^{90}Y) o ^{177}Lu -DOTATATE (DOTA-Tyr3-octreotate marcato con ^{177}Lu). Il trattamento viene frazionato in cicli successivi fino al raggiungimento dell'attività cumulativa massima somministrabile, in grado di irradiare efficacemente il tumore, ma senza superare la soglia tollerabilità dei reni, che costituiscono gli organi dose-limitante, come evidenziato dagli studi di dosimetria [49]. La PRRT è sperimentata nei tumori neuroendocrini da circa 20 anni. Diversi studi clinici hanno indicato che gli analoghi ^{90}Y -DOTATOC e ^{177}Lu -DOTATATE sono un efficace strumento terapeutico in grado di assicurare dosi assorbite - elevate ai tumori con alta densità di recettori sst2, con risposte obiettive parziali e complete fino al 30% nei pazienti con neoplasie del tratto GEP. Gli effetti collaterali, che interessano il rene e il midollo osseo, sono di lieve entità se vengono prese le opportune precauzioni, quali un'adeguata protezione renale [50-52]. È stato peraltro dimostrato, in uno studio dedicato, che la PRRT con ^{177}Lu -DOTATATE dei tumori neuroendocrini bronchiali ha la stessa efficacia dimostrata nelle neoplasie del tratto GEP [53]. Le esperienze nei NET toracici sono basate pressochè totalmente su dati retrospettivi, sebbene su grandi numeri [54, 55]. Per tali motivi, nonostante la mancanza di studi randomizzati e su larga scala, la PRRT rappresenta un'opzione valida nei pazienti affetti da tumori neuroendocrini bronchiali positivi all'imaging radiorettoriale, a fallimento di trattamenti precedenti ed è menzionata a tal proposito nelle linee guida della Società Europea di Oncologia Medica (ESMO) in assenza di trial clinici disponibili [41]. Per accedere alla fase terapeutica, pazienti sono selezionati sulla base dei risultati dell'imaging recettoriale: scintigrafia con ^{111}In -DTPA0-octreotide o PET con ^{68}Ga -DOTA-SSA, in cui deve essere evidente un'adeguata captazione (quindi un'adeguata espressione di recettori di tipo 2, 5 e 3) a livello delle sedi tumorali (superiore a quella fisiologica del fegato sano). Tale gradiente di concentrazione, lascia prevedere una bassa dose ai tessuti sani ed un'elevata dose al tumore. I criteri di inclusione che influenzano l'eleggibilità ad un trattamento PRRT sono: - PET/TC con ^{68}Ga -DOTATATE o scintigrafia con ^{111}In -DTPA0-octreotide, effettuata nei 2 mesi precedenti al trattamento, che mostri elevati livelli di captazione; - Conferma istologica di tumore endocrino polmonare; inoperabile o metastatico; - Livelli di emoglobina ≥ 10 g/dl; leucociti $\geq 2 \times 10^9/\text{l}$; piastrine $\geq 90 \times 10^9/\text{l}$; - Clearance della creatinina > 40 ml/min; - Karnofsky performance status ≥ 60 ; - Aspettativa di vita > 3 mesi. Per i pazienti in trattamento con analoghi freddi della somatostatina long-acting, è consigliabile effettuare la PRRT a 3-5 settimane dalla sospensione degli stessi. Nei pazienti sottoposti a chemioterapia in precedenza è consigliabile far passare almeno 3 mesi prima della PRRT. I peptidi impiegati nella PRRT sono fondamentalmente [DOTA0, Tyr3]-octreotide (DOTATOC) o [DOTA0, Tyr3]-octreotate (TATE), gli stessi impiegati nell'imaging recettoriale PET marcati con ^{68}Ga , che vengono marcati con ^{90}Y o ^{177}Lu . Il ^{177}Lu -DOTATATE sembra rappresentare, sulla scorta dei risultati di alcuni studi pubblicati, il radiofarmaco capace di assicurare una maggiore efficacia terapeutica garantendo: riduzione delle dimensioni delle lesioni, riduzione di eventuali marcatori circolanti, controllo dei sintomi in caso di sindrome da carcinoide o forme secernenti, PFS e OS più duraturi di altri agenti, insieme ad una minore tossicità [54].



Esistono indicazioni sul tipo di protocollo PRRT (dose ottimale per singolo ciclo, n° cicli, intervallo ottimale tra cicli o dose complessiva/cumulativa ottimale) sia per SSA marcati con ^{90}Y o con ^{177}Lu o combinazioni dei due. Esse si possono riassumere schematicamente come segue:

^{90}Y -DoTaTaTe / ^{90}Y -DoTaToC • Attività somministrata: 3.7 GBq (100 mCi)/m² di superficie corporea • Numero di cicli: 2 • Intervallo temporale tra cicli: 6-12 settimane oppure • Attività somministrata: 2.78-4.44 GBq (75-120 mCi) • Numero di cicli: da 2 a 4 • Intervallo temporale tra cicli: 6-12 settimane

^{177}Lu -DoTaTaTe / ^{177}Lu -DoTaToC • Attività somministrata: 5.55-7.4 GBq (150-200 mCi) • Numero di cicli: da 3 a 5 • Intervallo temporale tra cicli: 6-12 settimane

Combinazione peptidi marcati con $^{90}\text{Y}/^{177}\text{Lu}$ La PRRT, in cui si usino in combinazione peptidi marcati con ^{90}Y e ^{177}Lu viene seguita con notevole interesse perché si è dimostrata capace di apportare ulteriori benefici.

Tali trattamenti combinati andrebbero sempre effettuati in Centri che abbiano comprovata competenza.

In generale, usando il ^{177}Lu -DOTATATE e considerando un paziente in buone condizioni generali, si preferisce effettuare 4 cicli, con intervalli di 40-60 giorni, somministrando dosi comprese tra 5,5-7,4 GBq (150- 200 mCi). Pertanto, ogni trattamento completo dura complessivamente tra 6 e 8 mesi se non intervengono fattori che dilatano l'intervallo tra cicli. La valutazione della funzionalità renale e dell'emocromo sono fondamentali durante la PRRT, essendo reni e midollo osso gli organi critici. La valutazione dei livelli sierici di creatinina e la sua clearance sono suggeriti ogni 2-4 settimane, se non vi siano condizioni cliniche tali da richiederne con intervallo minore. Nei pazienti che presentino in corso di PRRT livelli di cellule circolanti del sangue inferiori a quelli misurati pre-PRRT è sempre consigliabile ridurre la dose somministrata ed ampliare l'intervallo interciclo. Invece, una prolungata tossicità ematologica (grado 3-4 WHO), può determinare un'interruzione del trattamento. Alla fine della PRRT è consigliabile effettuare un emocromo ed i test di funzionalità epatica e renale ogni 8-12 settimane nel primo anno, e quindi ogni 6 mesi salvo indicazioni cliniche differenti.

La valutazione della risposta alla PRRT deve comprendere la valutazione clinica, parametri biochimici, TC o MR e PET/SPET. La progressione di malattia in corso di PRRT, valutata mediante imaging o sulla base delle condizioni cliniche del paziente, è più che un valido motivo per interrompere il trattamento. Il solo rialzo di marcatori sierici non costituisce invece una certa evidenza di progressione di malattia, perché potrebbe essere determinata da lisi delle cellule tumorali come conseguenza della PRRT.

TRATTAMENTO SISTEMICO PER LCNEC

Pur non esistendo untrattamento chemioterapico standard di prima linea sia nei carcinoidi che nel LCNEC, nella pratica clinica i regimi tipici del microcitoma polmonare sono i più utilizzati, in particolare cisplatino o carboplatino ed etoposide. Infatti, per quanto riguarda i LCNEC, il ruolo della chemioterapia di prima linea è più consolidato nella pratica clinica, soprattutto per l'andamento clinico più aggressivo che ricorda quello dei microcitomi polmonari e per l'assenza di



alternative terapeutiche. In un'analisi retrospettiva 20 casi di LCNEC sottoposti a chemioterapia a base di cisplatino sono stati revisionati [56]. I regimi utilizzati in questi pazienti erano cisplatino ed etoposide, cisplatino, vindesina e mitomicina o cisplatino in monoterapia. Il tasso ORR è risultato 50%, quello dei pazienti non pretrattati 64% e quello dei pazienti pretrattati 17%. Sempre autori giapponesi hanno rivisto retrospettivamente 22 pazienti con LCNEC avanzato trattati con cisplatino e irinotecan (9 pazienti), platino e pacli- taxel (6 pazienti), e cisplatino e vinorelbina, cisplatino e docetaxel e paclitaxel (1 paziente per ogni regime) [57]. La percentuale di ORR è stata del 59.9% con 5 risposte su 9 nei pazienti che avevano ricevuto irinotecan e 5 su 7 in quelli trattati con paclitaxel. La sopravvivenza mediana per i pazienti trattati con irinotecan o paclitaxel è stata di 10.3 mesi. Kenmotsu e coll. hanno effettuato un'analisi retrospettiva di 9 casi di LCNEC avanzato trattati con nedaplatino e irinotecan riportando una buona tollerabilità e 5 risposte obiettive con una sopravvivenza mediana di 12.3 mesi [58]. In un'altra analisi retrospettiva è stata confrontata l'attività antitumorale e l'efficacia della chemioterapia in 14 casi di LCNEC con quella della chemioterapia a base di platino in 77 casi di microcitomi polmonari in stadio esteso [59]. Il tasso ORR, il tasso di sopravvivenza ad 1 anno e la sopravvivenza mediana sono risultati 50%, 34% e 10 mesi nei LCNEC e 53%, 48% e 12.3 mesi nei microcitomi.

In un'analisi retrospettiva, 45 casi di LCNEC in stadio avanzato sono stati revisionati e separati in 11 casi trattati con regimi tipici del microcitoma polmonare e 34 casi trattati con regimi tipici del carcinoma polmonare non a piccole cellule [60]. Per i pazienti trattati con i regimi tipici del microcitoma polmonare il tasso di risposte obiettive è risultato del 73% con una PFS mediana di 6.1 mesi ed una sopravvivenza mediana di 16.5 mesi. Per i pazienti trattati con i regimi tipici del carcinoma polmonare non a piccole cellule il tasso di risposte obiettive è risultato del 50% con una PFS mediana di 4.9 mesi ed una OS di 9.2 mesi. In questa stessa revisione, una differenza di efficacia a favore dei regimi e dei farmaci tipici dei microcitomi rispetto a quelli tipici dei non microcitomi si è riscontrata anche nell'utilizzo dei trattamenti di seconda linea.

Uno studio multicentrico di fase II ha valutato l'efficacia del regime cisplatino ed etoposide in 42 pazienti affetti da LCNEC con PS 0/1 e stadio IIIB/IV [61]. La PFS mediana e la OS mediana sono risultate 5.2 mesi e 7.7 mesi rispettivamente. Inoltre, in questo studio si è anche praticata una revisione patologica dei casi con la riclassificazione di 11 casi come 9 microcitomi, 1 non microcitoma indifferenziato ed 1 carcinoide atipico, a testimonianza della difficoltà di questa diagnosi patologica.

Di notevole interesse, un recente studio in cui è stato somministrato un regime di trattamento in base al profilo di espressione genica del LCNEC, distinguendo i casi NSCLC-like (espressione di alterazioni di KRAS, KEAP1, STK11) da quelli SCLC-like (espressione di alterazioni di TP53, Rb1): questo studio ha dimostrato che i regimi per NSCLC, ad esclusione di quelli contenenti pemetrexed, possono essere utilizzati con pari efficacia rispetto a quelli per SCLC in base a selezione fenotipica del tumore LCNEC [62, 63].

Questa ultima evidenza sottolinea la necessità di una profilazione molecolare, ad oggi non in uso in pratica clinica, per una migliore selezione dei trattamenti.

IMMUNOTERAPIA NEI NET TORACICI

Negli ultimi anni, diversi studi hanno valutato il ruolo della immunoterapia anche nel setting dei NET toracici. Per quanto riguarda la monoimmunoterapia, i due studi con pembrolizumab, KEYNOTE-028 e KEYNOTE-158, hanno incluso tumori neuroendocrini tra cui anche casi di



origine polmonare, tuttavia senza una distinzione tra carcinoidi tipici ed atipici [64, 65]. Entrambi gli studi sono risultati negativi. Nello studio con spartalizumab in monoterapia, anch'esso formalmente negativo per un ORR globale di 7.4%, la coorte di neoplasie toraciche era costituita da 30 pazienti, laddove è stato osservato un 16.7% di risposte parziali, tutte in pazienti con istologia di carcinoide atipico [66]. Una espressione di PD-L1 è riscontrata in circa il 14-20% dei casi analizzati. Anche nei tre studi di combinazione di anti-PD-1/PD-L1 e anti-CTLA-4, studi basket tutti negativi, è stato osservato un risultato incoraggiante nell'istologia del carcinoide atipico, con 30% di risposte parziali tra i 9 casi di NET polmonari inclusi nello studio CA209-358 con nivolumab + ipilimumab [67-69].

Per quanto riguarda l'immunoterapia negli LCNEC, abbiamo a disposizione un numero ancora inferiore di evidenze, prevalentemente basate su case reports. Da notare come l'espressione di PD-L1 è prevalentemente assente (PD-L1<1% nel 83.3%) sulle cellule tumorale, mentre è presente in circa il 57% dei casi a livello dell'infiltrato linfocitario [70]. Un recente lavoro ha valutato l'efficacia della immunoterapia nell'istotipo LCNEC, evidenziando un ORR del 33% nei pazienti trattati con immunoterapia, con risultati di sopravvivenza e PFS comparabili con quelli dei pazienti NSCLC trattati con immunoterapia [71].

TRATTAMENTO DELLE SINDROMI ASSOCIATE AI NET

I pazienti con tumore neuroendocrino (NET) polmonare possono presentare una sindrome associata che deriva dalla iperproduzione di ormoni e/o amine vasoattive da parte del tumore. Questo accade in genere nei NET polmonari a basso grado di malignità, quali carcinoidi tipici ed atipici. Le sindromi più frequenti sono la sindrome da carcinoide, la sindrome di Cushing e l'acromegalia. La sindrome da carcinoide, che si verifica in meno del 5% dei NET polmonari [3, 72, 73], è correlata al rilascio in circolo di serotonina e altre sostanze vasoattive da parte del tumore, ed è caratterizzata da diarrea, flushing, palpitazioni e sintomi asmaticiformi. Gli SSA rappresentano la terapia specifica della sindrome da carcinoide [74, 75]. In Italia gli SSA approvati ed in uso clinico sono l'octreotide e il lanreotide. Dosi standard di octreotide a rapido rilascio vanno da 0.1 a 0.5 mg sottocute da 1 a 3 volte al dì. La formulazione di octreotide a lento rilascio (octreotide LAR) ha tre dosaggi, 10, 20 e 30 mg, e viene somministrata per via intramuscolare una volta ogni 4 settimane [76]. La formulazione a lento rilascio di Lanreotide ha formulazioni sottocute profonda da 60, 90 e 120 mg e viene somministrata una volta ogni 4 settimane [77]. Circa il 40% dei pazienti con sindrome da carcinoide in trattamento con la massima dose di SSA a rilascio prolungato non è completamente controllato. In questi casi può essere preso in considerazione un adattamento della dose, che consiste o in un aumento della dose del farmaco o in una riduzione del suo intervallo di somministrazione o nell'aggiunta della formulazione di octreotide a rilascio rapido. Gli effetti collaterali degli SSA sono rari, tra essi la diarrea da malassorbimento, la bradicardia, l'iperglicemia, l'ipotiroidismo, la colelitiasi. Un altro farmaco attivo nella sindrome da carcinoide è l'Interferone (IFN) alfa 2b [78], efficace nel 40-70% dei casi, ma con risposta più tardiva e con maggiore tossicità rispetto agli SSA. La dose comunemente somministrata va da 3 milioni di unità sottocute al dì per tre giorni alla settimana fino a 5 milioni/die per 5 giorni alla settimana. Con questa schedula l'effetto collaterale acuto più frequente è la sindrome simil-influenzale, mentre effetti tardivi sono il distiroidismo, l'astenia, l'alterazione del tono dell'umore.



RACCOMANDAZIONI

- *La diagnosi e classificazione di NET polmonare si basa su accurata valutazione anatomo-patologica, che include la valutazione morfologica, il numero di mitosi, la presenza di necrosi e il ki67.*

LIVELLO DI EVIDENZA IIB

GRADO DI RACCOMANDAZIONE A

- *L'imaging recettoriale è utilizzato in combinazione con quello morfologico per la localizzazione di malattia e la stadiazione del paziente. L'imaging recettoriale mediante PeT/TC con ^{68}Ga -DoTa-peptidi è quello più utilizzato in centri specializzati, data la sua maggiore accuratezza diagnostica rispetto all'imaging scintigrafico convenzionale.*

LIVELLO DI EVIDENZA IIB

GRADO DI RACCOMANDAZIONE B

- *Il trattamento chirurgico resettivo anatomico (lobectomia, bilobectomia, pneumonectomia) associato a linfadenectomia ilare e mediastinica rappresenta la scelta terapeutica ideale per i carcinoidi (tipici e atipici) e per il LCNEC.*

LIVELLO DI EVIDENZA IIB

GRADO DI RACCOMANDAZIONE B

- *Nei carcinoidi a localizzazione endobronchiale (carena tracheale, bronco principale, bronco intermedio) è possibile eseguire una resezione bronchiale limitata con risparmio di parenchima funzionale (resezione cuneiforme della parete bronchiale o resezione polmonare con broncoplastica). È mandatorio eseguire l'esame estemporaneo sui margini bronchiali per ampliare la resezione in caso di margini infiltrati da neoplasia.*

LIVELLO DI EVIDENZA IIB

GRADO DI RACCOMANDAZIONE B

- *In caso di carcinoidi endobronchiali polipoidi peduncolati è ragionevole eseguire un trattamento resettivo endoscopico. In questi casi è necessario un frequente ed accurato follow-up per il controllo di eventuali recidive .*

LIVELLO DI EVIDENZA IIB

GRADO DI RACCOMANDAZIONE B

- *Nei tumori neuroendocrini a basso grado, il trattamento con SSA è utilizzabile nelle forme con espressione del recettore SSTR-2 a lenta crescita .*

LIVELLO DI EVIDENZA IIB

GRADO DI RACCOMANDAZIONE B



RACCOMANDAZIONI

- *Nei tumori neuroendocrini a basso grado, il trattamento con chemioterapia è utilizzabile nelle forme avanzate, non resecabili, in progressione. I regimi più utilizzati sono a base di Temozolomide o di oxaliplatino.*

LIVELLO DI EVIDENZA IIB

GRADO DI RACCOMANDAZIONE B

- *Nei tumori neuroendocrini a basso grado, il trattamento con Everolimus è utilizzabile nelle forme non funzionanti in progressione, o nei carcinoidi atipici in progressione a SSA.*

LIVELLO DI EVIDENZA IIB

GRADO DI RACCOMANDAZIONE B

- *Nei tumori neuroendocrini a basso grado, il trattamento con terapia radiorecettoriale è utilizzabile a fallimento di precedenti trattamenti, in assenza di studi clinici disponibili.*

LIVELLO DI EVIDENZA III

GRADO DI RACCOMANDAZIONE B

- *Nel LCNEC non operabile è raccomandato un trattamento chemioterapico. Non esiste un trattamento chemioterapico standard di I linea nel LCNEC (anche se generalmente viene utilizzata la combinazione di cisplatino o carboplatino ed etoposide).*

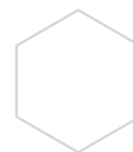
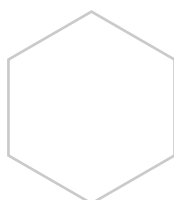
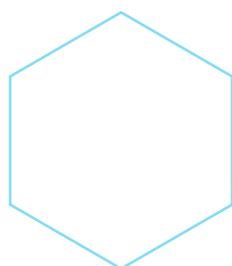
LIVELLO DI EVIDENZA IIB

GRADO DI RACCOMANDAZIONE B

- *Inella sindrome da carcinoide associata ai carcinodi polmonari è indicato l'uso degli SSA.*

LIVELLO DI EVIDENZA IB

GRADO DI RACCOMANDAZIONE A





BIBLIOGRAFIA

1. Travis, W.D., et al., The 2015 World Health Organization Classification of Lung Tumors: Impact of Genetic, Clinical and Radiologic Advances Since the 2004 Classification. *Journal of Thoracic Oncology*, 2015. **10**(9): p. 1243-1260.
2. Fazio, N., et al., The role of multimodal treatment in patients with advanced lung neuroendocrine tumors. *J Thorac Dis*, 2017. **9**(Suppl 15): p. S1501-s1510.
3. Rekhman, N., Neuroendocrine tumors of the lung: an update. *Arch Pathol Lab Med*, 2010. **134**(11): p. 1628-38.
4. Pelosi, G., et al., Typical and atypical pulmonary carcinoid tumor overdiagnosed as small-cell carcinoma on biopsy specimens: a major pitfall in the management of lung cancer patients. *Am J Surg Pathol*, 2005. **29**(2): p. 179-87.
5. Watanabe, R., et al., Large cell neuroendocrine carcinoma of the lung: is it possible to diagnose from biopsy specimens? *Jpn J Clin Oncol*, 2013. **43**(3): p. 294-304.
6. Walts, A.E., D. Ines, and A.M. Marchevsky, Limited role of Ki-67 proliferative index in predicting overall short-term survival in patients with typical and atypical pulmonary carcinoid tumors. *Mod Pathol*, 2012. **25**(9): p. 1258-64.
7. Folpe, A.L., et al., Thyroid transcription factor-1: immunohistochemical evaluation in pulmonary neuroendocrine tumors. *Mod Pathol*, 1999. **12**(1): p. 5-8.
8. Sturm, N., et al., Expression of thyroid transcription factor-1 in the spectrum of neuroendocrine cell lung proliferations with special interest in carcinoids. *Hum Pathol*, 2002. **33**(2): p. 175-82.
9. Owens, C.L. and A.E. Fraire, Combined carcinoid tumor and squamous cell carcinoma of lung: expanding the spectrum of combined tumors of lung. *Int J Surg Pathol*, 2011. **19**(2): p. 273-5.
10. Chetty, R., Combined large cell neuroendocrine, small cell and squamous carcinomas of the lung with rhabdoid cells. *Pathology*, 2000. **32**(3): p. 209-12.
11. Goldstraw, P., et al., The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for Revision of the TNM Stage Groupings in the Forthcoming (Eighth) Edition of the TNM Classification for Lung Cancer. *J Thorac Oncol*, 2016. **11**(1): p. 39-51.
12. Krenning, E.P., et al., Somatostatin receptor scintigraphy with [¹¹¹In-DTPA-D-Phe¹]- and [¹²³I-Tyr³]-octreotide: the Rotterdam experience with more than 1000 patients. *Eur J Nucl Med*, 1993. **20**(8): p. 716-31.
13. Gibril, F., et al., Somatostatin receptor scintigraphy: its sensitivity compared with that of other imaging methods in detecting primary and metastatic gastrinomas. A prospective study. *Ann Intern Med*, 1996. **125**(1): p. 26-34.
14. Chiti, A., et al., Comparison of somatostatin receptor imaging, computed tomography and ultrasound in the clinical management of neuroendocrine gastro-entero-pancreatic tumours. *Eur J Nucl Med*, 1998. **25**(10): p. 1396-403.
15. Jamar, F., et al., Somatostatin receptor imaging with indium-111-pentetreotide in gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors: safety, efficacy and impact on patient management. *J Nucl Med*, 1995. **36**(4): p. 542-9.
16. Reubi, J.C., et al., Somatostatin receptor sst1-sst5 expression in normal and neoplastic human tissues using receptor autoradiography with subtype-selective ligands. *Eur J Nucl Med*, 2001. **28**(7): p. 836-46.
17. Al-Nahhas, A. and S. Fanti, Radiolabelled peptides in diagnosis and therapy: an introduction. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, 2012. **39**(1): p. 1-3.
18. Kayani, I., et al., A comparison of ⁶⁸Ga-DOTATATE and ¹⁸F-FDG PET/CT in pulmonary neuroendocrine tumors. *J Nucl Med*, 2009. **50**(12): p. 1927-32.
19. Kayani, I., et al., Functional imaging of neuroendocrine tumors with combined PET/CT using ⁶⁸Ga-DOTATATE (DOTA-DPhe¹,Tyr³-octreotate) and ¹⁸F-FDG. *Cancer*, 2008. **112**(11): p. 2447-55.
20. Gabriel, M., et al., ⁶⁸Ga-DOTA-Tyr³-octreotide PET in neuroendocrine tumors: comparison with somatostatin receptor scintigraphy and CT. *J Nucl Med*, 2007. **48**(4): p. 508-18.
21. Iyoda, A., et al., Pulmonary large cell carcinomas with neuroendocrine features are high-grade neuroendocrine tumors. *Ann Thorac Surg*, 2002. **73**(4): p. 1049-54.
22. García-Yuste, M., et al., Typical and atypical carcinoid tumours: analysis of the experience of the Spanish Multi-centric Study of Neuroendocrine Tumours of the Lung. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2007. **31**(2): p. 192-7.



23. Travis, W.D., et al., *The IASLC Lung Cancer Staging Project: proposals for the inclusion of broncho-pulmonary carcinoid tumors in the forthcoming (seventh) edition of the TNM Classification for Lung Cancer. J Thorac Oncol, 2008. 3(11): p. 1213-23.*
24. Thomas, C.F., Jr., H.D. Tazelaar, and J.R. Jett, *Typical and atypical pulmonary carcinoids : outcome in patients presenting with regional lymph node involvement. Chest, 2001. 119(4): p. 1143-50.*
25. Wurtz, A., et al., *Results of systematic nodal dissection in typical and atypical carcinoid tumors of the lung. J Thorac Oncol, 2009. 4(3): p. 388-94.*
26. Ducrocq, X., et al., *Operative risk and prognostic factors of typical bronchial carcinoid tumors. Ann Thorac Surg, 1998. 65(5): p. 1410-4.*
27. Lemaitre, J., et al., *Bronchoplastic lobectomy: do early results depend on the underlying pathology? A comparison between typical carcinoids and primary lung cancer. Eur J Cardiothorac Surg, 2006. 30(1): p. 168-71.*
28. Yendamuri, S., et al., *Is sublobar resection sufficient for carcinoid tumors? Ann Thorac Surg, 2011. 92(5): p. 1774-8; discussion 1778-9.*
29. Luckraz, H., et al., *Long-term outcome of bronchoscopically resected endobronchial typical carcinoid tumors. J Thorac Cardiovasc Surg, 2006. 132(1): p. 113-5.*
30. Broxk, H.A., et al., *Initial bronchoscopic treatment for patients with intraluminal bronchial carcinoids. J Thorac Cardiovasc Surg, 2007. 133(4): p. 973-8.*
31. Stamatis, G., L. Freitag, and D. Greschuchna, *Limited and radical resection for tracheal and bronchopulmonary carcinoid tumour. Report on 227 cases. Eur J Cardiothorac Surg, 1990. 4(10): p. 527-32; discussion 533.*
32. Schreurs, A.J., et al., *A twenty-five-year follow-up of ninety-three resected typical carcinoid tumors of the lung. J Thorac Cardiovasc Surg, 1992. 104(5): p. 1470-5.*
33. Neyman, K., et al., *Endoscopic treatment of bronchial carcinoids in comparison to surgical resection: a retrospective study. J Bronchology Interv Pulmonol, 2012. 19(1): p. 29-34.*
34. Reidy-Lagunes, D., et al., *PUB119 Lanreotide in Patients with Lung Neuroendocrine Tumors: The Randomized Double-Blind Placebo-Controlled International Phase 3 SPINET Study. Journal of Thoracic Oncology, 2017. 12(1, Supplement): p. S1516-S1517.*
35. Sullivan, I., et al., *Antitumour activity of somatostatin analogues in sporadic, progressive, metastatic pulmonary carcinoids. Eur J Cancer, 2017. 75: p. 259-267.*
36. Bongiovanni, A., et al., *Outcome Analysis of First-line Somatostatin Analog Treatment in Metastatic Pulmonary Neuroendocrine Tumors and Prognostic Significance of (18)FDG-PET/CT. Clin Lung Cancer, 2017. 18(4): p. 415-420.*
37. Ferolla, P., et al., *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, 2017. 18(12): p. 1652-1664.*
38. Bajetta, E., et al., *Are capecitabine and oxaliplatin (XELOX) suitable treatments for progressing low-grade and high-grade neuroendocrine tumours? Cancer Chemother Pharmacol, 2007. 59(5): p. 637-42.*
39. Ekeblad, S., et al., *Temozolomide as monotherapy is effective in treatment of advanced malignant neuroendocrine tumors. Clin Cancer Res, 2007. 13(10): p. 2986-91.*
40. Ferolla, P., et al., *1161MO Lanreotide autogel (LAN) and temozolomide (TMZ) combination therapy in progressive thoracic neuroendocrine tumours (TNETs): ATLANT study results. Annals of Oncology, 2020. 31: p. S773.*
41. Baudin, E., et al., *Lung and thymic carcinoids: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up(7). Ann Oncol, 2021. 32(4): p. 439-451.*
42. Righi, L., et al., *Mammalian target of rapamycin signaling activation patterns in neuroendocrine tumors of the lung. Endocr Relat Cancer, 2010. 17(4): p. 977-87.*
43. O'Reilly, K.E., et al., *mTOR inhibition induces upstream receptor tyrosine kinase signaling and activates Akt. Cancer Res, 2006. 66(3): p. 1500-8.*
44. Pollak, M.N., C. Polychronakos, and H. Guyda, *Somatostatin analogue SMS 201-995 reduces serum IGF-I levels in patients with neoplasms potentially dependent on IGF-I. Anticancer Res, 1989. 9(4): p. 889-91.*
45. Yao, J.C., et al., *Efficacy of RAD001 (everolimus) and octreotide LAR in advanced low- to intermediate-grade neuroendocrine tumors: results of a phase II study. J Clin Oncol, 2008. 26(26): p. 4311-8.*
46. Fazio, N., et al., *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, 2013. 143(4): p. 955-962.*



47. Pavel, M., et al., 11560 - Ramsete: A Single-Arm, Multicenter, Single-Stage Phase II Trial of Rad001 (EVEROLIMUS) in Advanced and Metastatic Silent Neuro-Endocrine Tumours in Europe: Analysis by Tumor Origin. *Annals of Oncology*, 2012. **23**: p. ix377.
48. Yao, J.C., et al., Everolimus for the treatment of advanced, non-functional neuroendocrine tumours of the lung or gastrointestinal tract (RADIANT-4): a randomised, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet*, 2016. **387**(10022): p. 968-977.
49. Bodei, L., et al., Receptor radionuclide therapy with 90Y-[DOTA]0-Tyr3-octreotide (90Y-DOTATOC) in neuroendocrine tumours. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2004. **31**(7): p. 1038-46.
50. Kwekkeboom, D.J., et al., Overview of results of peptide receptor radionuclide therapy with 3 radiolabeled somatostatin analogs. *J Nucl Med*, 2005. **46 Suppl 1**: p. 62s-6s.
51. Bodei, L., et al., Peptide receptor therapies in neuroendocrine tumors. *J Endocrinol Invest*, 2009. **32**(4): p. 360-9.
52. Teunissen, J.J., et al., Nuclear medicine techniques for the imaging and treatment of neuroendocrine tumours. *Endocr Relat Cancer*, 2011. **18 Suppl 1**: p. S27-51.
53. van Essen, M., et al., Peptide receptor radionuclide therapy with 177Lu-octreotate in patients with foregut carcinoid tumours of bronchial, gastric and thymic origin. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2007. **34**(8): p. 1219-27.
54. Kim, K. and S.-J. Kim, Lu-177-Based Peptide Receptor Radionuclide Therapy for Advanced Neuroendocrine Tumors. *Nuclear medicine and molecular imaging*, 2018. **52**(3): p. 208-215.
55. Mariniello, A., et al., Long-term results of PRRT in advanced bronchopulmonary carcinoid. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2016. **43**(3): p. 441-52.
56. Igawa, S., et al., Comparison of chemotherapy for unresectable pulmonary high-grade non-small cell neuroendocrine carcinoma and small-cell lung cancer. *Lung Cancer*, 2010. **68**(3): p. 438-45.
57. Fujiwara, Y., et al., Effect of platinum combined with irinotecan or paclitaxel against large cell neuroendocrine carcinoma of the lung. *Jpn J Clin Oncol*, 2007. **37**(7): p. 482-6.
58. Kenmotsu, Y., et al., Nedaplatin and irinotecan in patients with large-cell neuroendocrine carcinoma of the lung. *Anticancer Res*, 2012. **32**(4): p. 1453-6.
59. Yamazaki, S., et al., Clinical responses of large cell neuroendocrine carcinoma of the lung to cisplatin-based chemotherapy. *Lung Cancer*, 2005. **49**(2): p. 217-23.
60. Sun, J.M., et al., Chemotherapy for pulmonary large cell neuroendocrine carcinoma: similar to that for small cell lung cancer or non-small cell lung cancer? *Lung Cancer*, 2012. **77**(2): p. 365-70.
61. Le Treut, J., et al., Multicentre phase II study of cisplatin-etoposide chemotherapy for advanced large-cell neuroendocrine lung carcinoma: the GFPC 0302 study. *Ann Oncol*, 2013. **24**(6): p. 1548-52.
62. Derks, J.L., et al., Chemotherapy for pulmonary large cell neuroendocrine carcinomas: does the regimen matter? *Eur Respir J*, 2017. **49**(6).
63. Derks, J.L., et al., Molecular Subtypes of Pulmonary Large-cell Neuroendocrine Carcinoma Predict Chemotherapy Treatment Outcome. *Clinical Cancer Research*, 2018. **24**(1): p. 33-42.
64. Mehnert, J.M., et al., Pembrolizumab for the treatment of programmed death-ligand 1-positive advanced carcinoid or pancreatic neuroendocrine tumors: Results from the KEYNOTE-028 study. *Cancer*, 2020. **126**(13): p. 3021-3030.
65. Strosberg, J., et al., Efficacy and Safety of Pembrolizumab in Previously Treated Advanced Neuroendocrine Tumors: Results From the Phase II KEYNOTE-158 Study. *Clin Cancer Res*, 2020. **26**(9): p. 2124-2130.
66. Yao, J.C., et al., Spatalizumab in metastatic, well/poorly-differentiated neuroendocrine neoplasms. *Endocr Relat Cancer*, 2021.
67. Patel, S.P., et al., A Phase II Basket Trial of Dual Anti-CTLA-4 and Anti-PD-1 Blockade in Rare Tumors (DART SWOG 1609) in Patients with Nonpancreatic Neuroendocrine Tumors. *Clin Cancer Res*, 2020. **26**(10): p. 2290-2296.
68. Klein, O., et al., Immunotherapy of Ipilimumab and Nivolumab in Patients with Advanced Neuroendocrine Tumors: A Subgroup Analysis of the CA209-538 Clinical Trial for Rare Cancers. *Clin Cancer Res*, 2020. **26**(17): p. 4454-4459.
69. Capdevila, J., et al., 11570 A multi-cohort phase II study of durvalumab plus tremelimumab for the treatment of patients (pts) with advanced neuroendocrine neoplasms (NENs) of gastroenteropancreatic or lung origin: The DUNE trial (GETNE 1601). *Annals of Oncology*, 2020. **31**: p. S770-S771.
70. Kim, H.S., et al., Association of PD-L1 Expression with Tumor-Infiltrating Immune Cells and Mutation Burden in High-Grade Neuroendocrine Carcinoma of the Lung. *Journal of Thoracic Oncology*, 2018. **13**(5): p. 636-648.



71. Sherman, S., et al., Efficacy of immune check-point inhibitors (ICPi) in large cell neuroendocrine tumors of lung (LCNEC). *Lung Cancer*, 2020. **143**: p. 40-46.
72. McCaughan, B.C., N. Martini, and M.S. Bains, Bronchial carcinoids. Review of 124 cases. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1985. **89**(1): p. 8-17.
73. Soga, J. and Y. Yakuwa, Bronchopulmonary carcinoids: An analysis of 1,875 reported cases with special reference to a comparison between typical carcinoids and atypical varieties. *Ann Thorac Cardiovasc Surg*, 1999. **5**(4): p. 211-9.
74. Oberg, K., et al., Consensus report on the use of somatostatin analogs for the management of neuroendocrine tumors of the gastroenteropancreatic system. *Ann Oncol*, 2004. **15**(6): p. 966-73.
75. Modlin, I.M., et al., Review article: somatostatin analogues in the treatment of gastroenteropancreatic neuroendocrine (carcinoid) tumours. *Aliment Pharmacol Ther*, 2010. **31**(2): p. 169-88.
76. Rubin, J., et al., Octreotide acetate long-acting formulation versus open-label subcutaneous octreotide acetate in malignant carcinoid syndrome. *J Clin Oncol*, 1999. **17**(2): p. 600-6.
77. Caron, P., [Somatuline(R) Autogel(R), a new formulation of lanreotide for the treatment of acromegalic patients]. *Ann Endocrinol (Paris)*, 2002. **63**(2 Pt 3): p. 2s19-24.
78. Oberg, K. and B. Eriksson, The role of interferons in the management of carcinoid tumours. *Br J Haematol*, 1991. **79 Suppl 1**: p. 74-7.

