



Approche actuelle des tumeurs carcinoïdes bronchiques

Les carcinoïdes bronchiques typiques et atypiques font partie des tumeurs neuro-endocrines du poumon, tout comme le carcinome à petites cellules et le carcinome neuro-endocrine à grandes cellules. Ils se distinguent néanmoins de ces derniers par leur présentation clinique, radiologique, histologique et par leur pronostic.

L'image radiologique peut suggérer le diagnostic qui est habituellement posé par biopsie lors d'une bronchoscopie. La place des nouvelles modalités d'imagerie comme le PET doit encore être précisée. De pronostic variable selon le sous-type histologique, le traitement de choix est la chirurgie alors que les traitements adjuvants ont peu d'effet.

CLASSIFICATION ET HISTOPATHOLOGIE

Le terme *carcinoid* a été introduit par Obendorfer qui décrivait, il y a cent ans, pour la première fois un ensemble de petites néoplasies intestinales de bas degré de malignité.¹ Par la suite, cette nomenclature a également été appliquée aux tumeurs pulmonaires partageant le même aspect histologique, immunohistochimique et ultrastructural.

Les carcinoïdes bronchiques (CB) dérivent de cellules neuro-endocrines présentes de manière physiologique dans les voies aériennes. Ils peuvent être ainsi intégrés dans le sous-groupe des tumeurs pulmonaires neuro-endocrines qui comporte quatre entités: le carcinoïde typique, le carcinoïde atypique, le carcinome neuro-endocrine à grandes cellules et le carcinome (neuro-endocrine) à petites cellules, classés du moins agressif au plus agressif.

Ces quatre entités partagent certains aspects morphologiques, immunohistochemiques (positivité pour les marqueurs neuro-endocrines comme la chromogranine A, la synaptophysine...) et ultrastructuraux (granules sécrétoires intracellulaires qui peuvent contenir de la sérotonine ou d'autres substances).

Les éléments histologiques principaux permettant de distinguer ces entités entre elles sont d'une part la morphologie, avec un aspect histologique typique pour le carcinome à petites cellules, le compte mitotique et la présence ou non de nécrose (figure 1 et tableau 1).

Les carcinoïdes typiques et atypiques ont une morphologie identique. Ils sont constitués en règle générale de cellules polygonales uniformes à chromatine finement granulaire comportant un petit nucléole non proéminent et un cytoplasme éosinophile peu à modérément abondant. Les cellules s'arrangent le plus souvent en travées ou nids.

Seuls le compte mitotique, avec au plus une mitose pour dix champs à fort grossissement (x 400) (anciennement jusqu'à quatre mitoses)²⁻⁴ pour le carcinoïde typique (deux à dix mitoses pour le carcinoïde atypique) et l'absence de nécrose permettent de distinguer le carcinoïde typique du carcinoïde atypique. Cela soulève le problème diagnostique sur matériel de biopsie, le diagnostic définitif ne pouvant être posé dans la majorité des cas que sur la pièce opératoire.

Rev Med Suisse 2007; 3: 2655-62

B. Naccini
I. Letovanec
J.-W. Fitting

Dr Bruno Naccini et
Pr Jean-William Fitting
Service de pneumologie
Dr Igor Letovanec
Institut de pathologie
CHUV, 1011 Lausanne
bruno.naccini@chuv.ch
Jean-William.Fitting@chuv.ch
igor.letovanec@chuv.ch

Current approach of bronchial carcinoid

Neuroendocrine tumors of the lung comprise typical and atypical carcinoids, as well as large cell neuroendocrine carcinomas and small cell carcinomas. However carcinoid tumours differ from the latter two by their clinical presentation, radiographic, histological appearances, and treatment modalities as well as prognosis. In this paper we review these features and discuss the role of new imaging modalities such as PET scan.

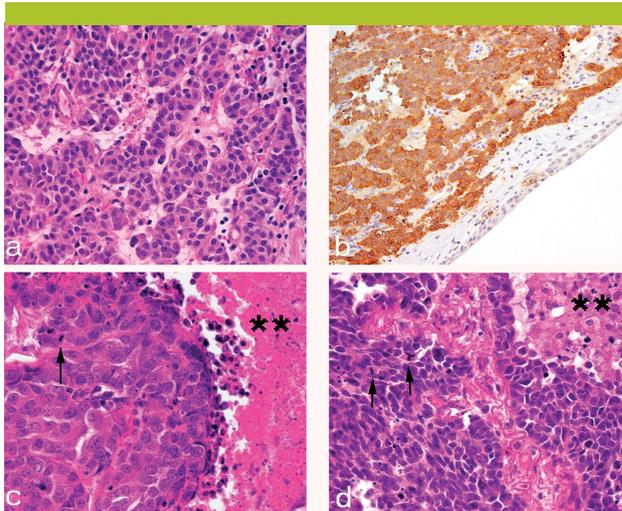


Figure 1. Aspect morphologique du spectre des tumeurs neuro-endocrines pulmonaires

a: carcinome typique constitué de cellules régulières à cytoplasme modérément abondant, s'arrangeant en travées. Pas de nécrose et pas de mitose. (Hématoxyline éosine 400 x).
 b: carcinome typique, endobronchique, montrant une positivité diffuse pour un marqueur immunohistochimique neuro-endocrine, la synaptophysine (Synaptophysine 400 x).
 c: carcinome neuro-endocrine à grandes cellules, constitué de cellules de grande taille, nucléolées, avec cytoplasme modérément abondant. Présence de nécrose (***) et de mitoses (flèche). (Hématoxyline éosine 400 x).
 d: carcinome neuro-endocrine à petites cellules, constitué de cellules de petite taille à cytoplasme imperceptible, chromatine en «poivre et sel» et emboîtement nucléaire. Présence de nécrose (***) et de mitoses (flèche). (Hématoxyline éosine 400 x).

Finalement, il faut noter que les carcinoides typiques de moins de 0,5 cm sont appelés *tumorlets*. Ces derniers peuvent se développer à proximité de processus inflammatoires chroniques (bronchiectasies, fibrose) ou de tumeurs pulmonaires. D'autre part, l'OMS définit par le terme DIPNECH (*diffuse idiopathic pulmonary neuroendocrine cell hyperplasia*) une prolifération généralisée de cellules neuroendocrines au niveau bronchique et bronchiolaire, incluant des *tumorlets* et des carcinoides.

ÉPIDÉMIOLOGIE

Le CB est le cancer pulmonaire le plus fréquent de l'enfant alors qu'il ne représente que 1 à 5% de tous les cancers pulmonaires de l'adulte.

Les CB touchent de manière égale les hommes et les femmes,⁵ avec néanmoins une prédominance masculine (2 : 1) pour le carcinome atypique. Les carcinoides typiques, qui représentent 90% des carcinoides bronchiques, ont un pic d'incidence à la cinquième décennie, alors qu'il est plus tardif pour les carcinoides atypiques.^{6,7}

Plusieurs auteurs évoquent le tabagisme comme facteur de risque en particulier pour les carcinoides atypiques : en effet, 30 à 33% des patients avec carcinome typique et 64 à 80% avec carcinome atypique sont fumeurs.^{8,9}

Environ 5% des patients atteints du syndrome des néoplasies endocrines multiples de type 1 (MEN1) développent, en plus des manifestations classiques de ce syndrome, des CB qui peuvent parfois être multiples.

MANIFESTATIONS CLINIQUES

La majorité des patients atteints d'un CB sont symptomatiques et peuvent se présenter avec des hémoptysies, une toux chronique, de la fièvre, des douleurs thoraciques, une dyspnée, un *wheezing* unilatéral ou des infections récurrentes. La symptomatologie est d'autant plus riche que la tumeur est proximale. Toutefois, selon les séries, 20 à 50% des CB sont asymptomatiques et découverts fortuitement.

Le syndrome carcinoïde (figure 2) comprend un ensemble de symptômes qui résultent de la sécrétion inappropriée de sérotonine par les cellules neuro-endocrines. L'acide aminé tryptophane, normalement utilisé pour la production de niacine (vitamine B₃), est utilisé par les carcinoides pour produire de la sérotonine en excès avec un manque secondaire de niacine. Ce manque peut mener jusqu'à la pellagre. Les carcinoides digestifs relâchent la sérotonine dans le système veineux porte. Elle est dégradée dans le foie. En cas de métastases hépatiques, elle ne peut être dégradée, causant l'apparition de symptômes. En raison de la métastatisation hépatique moins fréquente et du drainage veineux systémique différent, les CB produisent très rarement un syndrome carcinoïde. Les symptômes classiques sont le flush, les diarrhées, le *wheezing*, l'atteinte cardiaque et la crise carcinoïde. Les diarrhées sont habituellement chroniques de types moteur et aqueux. Si plusieurs ou tous les symptômes du syndrome carcinoïde apparaissent simultanément, on parle de crise carcinoïde, qui peut être très sévère, menant à la confusion, au coma et parfois au décès. La crise carcinoïde peut apparaître subitement de manière spontanée ou être déclenchée par un état de stress, une anesthésie ou une chimiothérapie. L'oc-

Tableau 1. Spectre des tumeurs neuro-endocrines pulmonaires

CT: carcinome typique; CA: carcinome atypique; CPC: carcinome à petites cellules; CNGC: carcinome neuroendocrine à grandes cellules.

	CT	CA	CPC	CNGC
Histologie	Morphologie neuro-endocrine	Morphologie neuro-endocrine	Cellules de petite taille, emboîtement	Cellules de grande taille, nucléolées
Mitoses (sur 2 mm²)	< 2	≥ 2 et < 10	≥ 10 (moyenne 70)	≥ 10 (moyenne 70)
Agressivité	Faible	Intermédiaire	Elevée	Elevée
Nécrose	Non	Ponctuelle	Larges zones	Larges zones
Survie (5 ans en %)	87-100	37-71	10-20	15-45

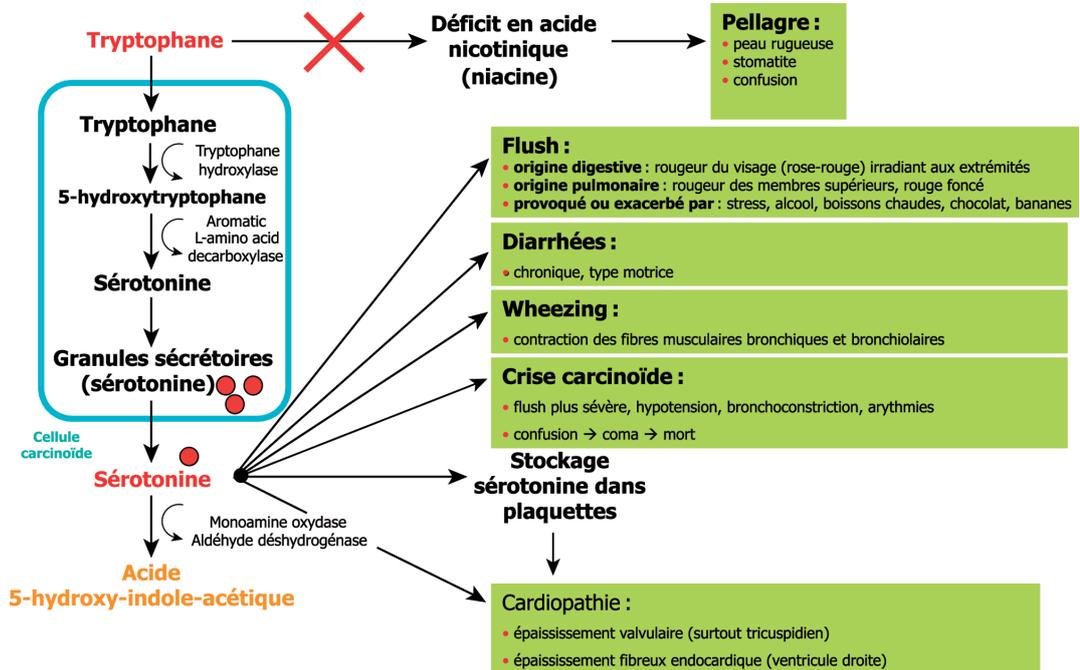


Figure 2. Physiopathologie et clinique du syndrome carcinoïde

tréotide (Sandostatine) prévient et traite efficacement l'hypotension et la surproduction de sérotonine associée à la crise.

Le syndrome paranéoplasique le plus fréquent associé aux CB (1-2% de cas) est le syndrome de Cushing causé par une sécrétion ectopique d'ACTH (hormone adrénocorticotrope).¹⁰

APPROCHE DIAGNOSTIQUE

Radiologie

Sur la radiographie du thorax, entre 16 et 40% des CB sont de localisation périphérique. Il s'agit de lésions nodulaires, rondes ou ovoïdes avec bords parfois lobulés. Dans la majorité des cas, on observe une masse hilare ou périhilare. Des altérations parenchymateuses peuvent être associées, correspondant soit à une atélectasie, soit à une pneumonie obstructive.¹¹ La tomodensitométrie précise l'aspect radiologique observé sur la radiographie du thorax. Il n'est pas rare d'observer un nodule situé entièrement dans la lumière bronchique pour les carcinoïdes de localisation centrale. Des calcifications punctiformes ou diffuses sont visibles dans plus de 30% des cas, et peuvent suggérer le diagnostic de CB. Ces tumeurs sont bien vascularisées et peuvent présenter un rehaussement de plus que 30 unités Hounsfield (HU) après injection de produit de contraste, ce qui permet de différencier la tumeur d'une atélectasie obstructive.¹²

Bronchoscopie

Trois quarts des CB sont visibles à la bronchoscopie. Il s'agit d'une masse bourgeonnante endoluminale (figure 3), à large pied d'implantation, typiquement bien vasculari-



Figure 3. Aspect macroscopique, endobronchique du carcinoïde

Lobectomie avec une tumeur carcinoïde relativement centrale (flèche épaisse), ronde, très bien délimitée, beige associée à une bronche (flèche fine).

sée, de couleur rose-rouge. Selon une étude israélienne¹³ basée sur une analyse rétrospective de 142 cas de CB et une revue de la littérature, 13% des CB apparaissent dans les bronches souches, 55% au niveau des bronches lobaires et 32% plus distalement. Soixante pour cent des carci-



noïdes sont localisés dans le poumon droit avec comme site de prédilection le lobe moyen. Le diagnostic est habituellement posé par bronchoscopie (51% des cas), et le recours à la ponction transthoracique ou à la thoracotomie est nécessaire chez 14% et 35% des sujets respectivement. Tumeur très vascularisée, le CB possède la réputation de source redoutable de saignement lors des biopsies. Fink et coll. ne rapportent toutefois aucun saignement majeur dans leur série. Dans un collectif de 587 CB biopsiés par bronchoscopie, souple ou rigide, un saignement majeur est décrit chez 2,6% des patients et une thoracotomie pour hémorragie incoercible n'a été nécessaire que lors de 0,7% des biopsies,¹⁴ les autres ne nécessitant ni manœuvre d'urgence ni transfusion. Sur la base de ces données, on peut affirmer la sécurité du geste endoscopique. Pour augmenter la sécurité du geste et obtenir des prélèvements de meilleure qualité, certains auteurs conseillent l'instillation d'adrénaline avant la biopsie ou l'utilisation d'un bronchoscope rigide, manœuvre effectuée sous anesthésie générale et permettant d'effectuer une coagulation au laser en cas de saignement.¹⁵

Scintigraphie

Le principe de la scintigraphie aux analogues de la somatostatine (octréotide, lanréotide et pentetrotide) ou octroscan, se base sur la surexpression de récepteurs à la somatostatine par les cellules carcinoïdes. Toutefois, environ un tiers des CB n'expriment pas ces récepteurs et l'utilité de cet examen reste à préciser. Certains centres préconisent l'octroscan dans la détection de métastases chez les patients avec captation prouvée avant chirurgie ou chez les malades démontrant une surexpression des récepteurs par immunohistochimie. Etant donné un nombre important de faux positifs (sarcoïdose, pneumonies, carcinome à petites cellules...), l'octroscan n'a pas d'utilité dans la démarche diagnostique initiale face à un nodule pulmonaire.¹⁶

Le méta-iodobenzylguanidine (MIBG) est un analogue des catécholamines qui est stocké à l'intérieur des granules sécrétoires des cellules neuroendocrines. L'intérêt du marquage du MIBG par des isotopes radioactifs comme le I¹²³ ou le I¹³¹ a trouvé sa place surtout dans la détection et le traitement des carcinoïdes digestifs. Toutefois, peu de données sont à disposition sur les CB et le MIBG semble moins sensible que l'octroscan.¹⁷

PET

Le PET est devenu l'un des examens clés du bilan d'extension du carcinome pulmonaire non à petites cellules avec une sensibilité de l'ordre de 96-97%. Il est en revanche réputé peu contributif dans des cancers à faible métabolisme tels que le carcinoïde ou le carcinome bronchiolo-alvéolaire. Sur une petite série rétrospective de sept CB, Erasmus retrouvait une sensibilité du PET de seulement 14%. Toutefois, le collectif restreint, l'exclusion des cas métastatiques et la petite taille des lésions (0,5 à 3 cm) ne permettent pas de prouver la faible sensibilité du PET.¹⁸

Deux études rétrospectives plus récentes montrent des sensibilités de 54 et 75% respectivement, en incluant des patients avec des lésions plus grandes et de stades plus avancés.^{19,20} Etant donné le faible nombre de carcinoïdes

atypiques dans ces séries, il n'est pas possible de tirer des conclusions par rapport au sous-type histologique.

Daniels et coll. suggèrent néanmoins que le PET pourrait être utile à l'évaluation des carcinoïdes d'une taille de plus de 1,5 cm, dans le cas des carcinoïdes atypiques et probablement pour le bilan d'extension locorégionale.

Marqueurs sanguins et urinaires

Pour les malades atteints de symptômes classiques de syndrome carcinoïde (figure 1), le dosage du 5-HIAA urinaire et la détection de la chromogranine A sérique sont conseillés. Le 5-HIAA se dose sur la récolte des urines de 24 heures dont les normes de référence au CHUV sont < 34 µmol/24 h. Le dosage a une spécificité de 88%, avec des faux positifs dus aux aliments riches en sérotonine (kiwi, bananes) ou à certains médicaments, motif pour lequel on propose une alimentation sans ces aliments les deux jours précédant l'examen. La détection de la chromogranine A sérique est actuellement pratiquée à l'hôpital de Zurich. Trois kits de détection sont commercialisés; celui adopté par le laboratoire de Zurich est le CIS kit, avec des normes entre 19 et 98 µg/l, atteignant une sensibilité de 67% et une spécificité de 96%.²¹

TRAITEMENT ET PRONOSTIC

Chirurgie

La chirurgie est le seul traitement qui permette une guérison complète de la maladie en cas d'atteinte localisée. Selon les données récoltées dans les études pronostiques, le traitement de choix du CB sur le plan chirurgical est devenu, en particulier pour le carcinoïde atypique, identique à celui des carcinomes non à petites cellules. Il s'agit d'une résection large associée à un curage ganglionnaire, étant donné que 10 à 15% des carcinoïdes typiques et 40 à 50% des carcinoïdes atypiques sont associés à des métastases ganglionnaires régionales au moment du diagnostic. Cinquante à 60% des patients sont traités par lobectomie et 6 à 16% nécessitent une pneumonectomie ou une résection en manchon en raison de la localisation centrale de la tumeur.

Pour les tumeurs périphériques, et en particulier chez les patients avec fonctions pulmonaires très abaissées, des segmentectomies ou résections cunéiformes (2-15%) peuvent être envisagées (tableau 2).

Traitement endoscopique

Plusieurs auteurs préconisent l'usage de la bronchoscopie à but curatif, soit par du laser Nd-YAG,²² soit par de la cryothérapie,²³ pour les CB endoluminaux d'histologie typique et/ou les carcinoïdes pour lesquels une intervention chirurgicale ne serait pas envisageable en raison de la sévérité de l'atteinte fonctionnelle.

Traitement non chirurgical

Jusqu'à 70% des CB développent des métastases, le plus souvent ganglionnaires mais aussi à distance: hépatiques, osseuses, cérébrales et sous-cutanées, parfois plusieurs années (voire décennies) après le diagnostic initial. Contrairement aux autres carcinomes pulmonaires, il n'existe pas



Tableau 2. Caractéristiques des patients avec carcinoïde bronchique et leur pronostic
(Revue de la littérature d'après réf. 2,6,7,13,25,28-31).

Etude	Population (nb patients)	CT/CA (nb patients)	Staging (nb patients par stades)	TT proposé	Survie (%) à :	
					5 ans	10 ans
Travis 1998 ²	113	CT 51	NM	NM	87	87
		CA 62			56	35
Beasley 2000 ³⁰	106	CT 0	–	16 PN, 56 LO, 7 BI, 1 RM, 52 CH, 48 RT	I 71, II 46, III-IV 37	
		CA 106	I 57, II 21, III 14, IV 8			
Carretta 2000 ²⁵	39	CT 36	I 32, II 4	I : chirurgie seule II : chirurgie + RT	93	–
		CA 3	I 2, II 1		70	–
Fink 2001 ¹³	142	CT 128	I 111, II 13, III-IV 3	23 PN, 80 LO, RP NM	89	82
		CA 14	I 6, II 4, III-IV 4		75	56
Thomas 2001 ²⁹	34	CT 23	IIA 8, IIB 6, IIIA 9	CT : chirurgie seule	95	95
		CA 11	IIA 3, IIB 4, IIIA 4	CA : chirurgie + CH	54	54
Filosso 2002 ⁷	126	CT 75	I 70, II 2, III 3, IV 0	I : chirurgie seule > II : chirurgie + RT ± CH	97	93
		CA 38	I 20, II 4, III 12, IV 2		77	52
Skuladottir 2002 ⁶	297	CT 105	I 80, II-III 0, IV 1, NM 19	NM	87	–
		CA 192	I 41, II-III 20, IV 30, NM 9		44	–
Cardillo 2004 ³¹	163	CT 121	I 107, II 14, III 0	12 PN, 112 LO, 8 RM 21 BI, 10 RP	I : 100, II : 90	–
		CA 42	I 15, II 18, III 9		I : 100, II : 79, III : 22	–
Schrevels 2004 ²⁸	67	CT 59	I 52, II-III 7	9 PN, 57 LO	92	89
		CA 8	I 5, II-III 3		67	50

Carcinoïde typique (CT), carcinoïde atypique (CA), radiothérapie (RT), chimiothérapie (CH), pneumonectomie (PN), lobectomie (LO), bilobectomie (BI), résections partielles (RP), résection en manchon (RM), non mentionné dans l'article (NM).

de recommandations de traitement adjuvant pour les CB. Si l'excellente survie des carcinoïdes typiques avec atteinte ganglionnaire ne justifie pas de proposer un tel traitement, les carcinoïdes atypiques avec atteinte locorégionale pourraient en revanche en bénéficier. Néanmoins, les régimes les plus utilisés qui sont, soit le cisplatine associé à l'étoposide, soit la streptozotocine avec le 5-fluorouracil, ont une efficacité plutôt modeste. Granberg et coll. ont évalué 31 CB métastatiques comparant l'efficacité de différents schémas thérapeutiques. La survie moyenne après le début du traitement était de 25 mois. Ils ont proposé un régime d'interféron α seul ou en association avec l'octréotide chez 27 d'entre eux. Chez quatre patients, il y a eu une stabilisation de la maladie pour une durée de 15 mois en moyenne avec réduction des symptômes.²⁴ L'efficacité de l'association de l'interféron α et γ n'est pas évidente et est associée à plusieurs effets secondaires. Dans d'autres études, des analogues de la somatostatine et du MIBG ont été utilisés, surtout pour réduire la clinique du syndrome carcinoïde, avec un effet de l'ordre de 60% sur les symptômes et 70% sur le plan des marqueurs biologiques.¹⁵ En cas de métastatisation multiple au niveau du foie, comme traitement de deuxième ou troisième ligne, on peut proposer une embolisation hépatique avec effet sur les symptômes. Très peu de données sont disponibles à propos de l'efficacité de la radiothérapie. Carretta et coll. ont proposé un traitement en cas d'atteinte ganglionnaire de stade N1 et

l'étude de Martini pour les stades N2, mais aucune n'a démontré une efficacité de la radiothérapie adjuvante.^{25,26}

Pronostic

Plusieurs grandes séries parues durant la dernière décennie se sont intéressées aux facteurs prédictifs de survie des CB (tableau 2). Une analyse multivariée de deux études^{2,27} suggère que le type histologique et le stade d'invasion ganglionnaire sont les facteurs les plus importants.²⁸ La survie globale de plus de 87% à cinq ans et de plus de 82% à dix ans pour les carcinoïdes typiques, voire 95% à dix ans pour les carcinoïdes typiques avec atteinte ganglionnaire N1 ou N2 avec chirurgie seule, est excellente.²⁹ La survie à cinq ans pour les carcinoïdes atypiques varie en revanche de 22 à 70%. Elle dépend de l'invasion ganglionnaire. En effet, Beasley et coll. ont montré une survie à cinq ans de 71% pour les stades I, de 46% pour les stades II et seulement 37% pour les stades III.³⁰

La taille de la tumeur n'influencerait en revanche pas le pronostic.²⁸

CONCLUSIONS

Bien que les carcinoïdes bronchiques fassent partie des tumeurs neuroendocrines pulmonaires, ils se distinguent des autres tumeurs de ce sous-groupe, mais également des carcinomes bronchiques non à petites cellules, par leur



aspect histologique et leur présentation clinique, par les options thérapeutiques et leur pronostic. Le carcinome bronchique doit être évoqué dans le diagnostic différentiel de toute lésion bourgeonnante endobronchique et dans l'évaluation d'un nodule solitaire à la radiographie du thorax. Le plus souvent symptomatique sur le plan respiratoire, le carcinome bronchique se manifeste très rarement par un syndrome carcinomateux et représente 1% des syndromes de Cushing. La chirurgie est le traitement de choix. En cas d'atteinte métastatique, les diverses modalités thérapeutiques adjuvantes (radio et chimiothérapie) ne permettent pas d'améliorer la survie de manière significative. Chez les patients symptomatiques, un traitement d'interféron α et/ou d'octréotide, ou l'embolisation hépatique peuvent être proposés. ■

Implications pratiques

- Malgré son excellent pronostic, le carcinome typique n'est pas une tumeur bénigne et peut récidiver localement ou à distance
- Les complications de la biopsie endoscopique sont rares
- Le rôle du PET dans le bilan et le suivi doit encore être défini
- Le traitement de choix est la chirurgie avec résection large et curage ganglionnaire
- L'efficacité de traitements adjuvants n'est pas prouvée

Bibliographie

- 1 Obendorfer S. Carcinome des Intestins. *Frankf Z pathol* 1907;1426-32.
- 2 Travis WD, Rush W, Flieder DB, et al. Survival analysis of 200 pulmonary neuroendocrine tumors with clarification of criteria for atypical carcinoid and its separation from typical carcinoid. *Am J Surg Pathol* 1998;22:934-44.
- 3 Arrigoni MG, Woolner LB, Bernatz PE. Atypical carcinoid tumors of the lung. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1972;64:413-21.
- 4 Travis WD, Colby TV, Corrin B. Histological typing of lung and pleural tumours. 3rd ed. Berlin: Springer, 1999.
- 5 Quaedvlieg PFHJ, Visser O, Lamers CBHW, et al. Epidemiology and survival in patients with carcinoid disease in the Netherlands. An epidemiological study with 2391 patients. *Ann Oncol* 2001;12:1295-300.
- 6 Skuladottir H, Hirsch FR, Hansen HH, Olsen JH. Pulmonary neuroendocrine tumors: Incidence and prognosis of histological subtypes. A population-based study in Denmark. *Lung Cancer* 2002;37:127-35.
- 7 Filosso PL, Rena O, Donati G, et al. Bronchial carcinoid tumors: Surgical management and long-term outcome. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2002;123:303-9.
- 8 Erasmus JJ, McAdams HP, Patz EF Jr, et al. Evaluation of primary pulmonary carcinoid tumors using FDG PET. *AJR Am J Roentgenol* 1998;170:1369-73.
- 9 Kayser K, Kayser C, Rahn W, Bovin NV, Gabius HJ. Carcinoid tumors of the lung: Immuno- and ligand-histochemistry, analysis of integrated optical density, syntactic structure analysis, clinical data, and prognosis of patients treated surgically. *J Surg Oncol* 1996;63:99-106.
- 10 De Matos LL, Trufelli DC, das Neves Pereira JC, Danel C, Riquet M. Cushing's syndrome secondary to bronchopulmonary carcinoid tumor: Report of two cases and literature review. *Lung Cancer* 2006;53:381-6.
- 11 ** Chong S, Lee KS, Chung MJ, et al. Neuroendocrine tumors of the lung: Clinical, pathologic, and imaging findings. *Radiographics* 2006;26:41-57.
- 12 Yi CA, Lee KS, Kim EA, et al. Solitary pulmonary nodules: Dynamic enhanced multi-detector row CT study and comparison with vascular endothelial growth factor and microvessel density. *Radiology* 2004;233:191-9.
- 13 * Fink G, Krelbaum T, Yellin A, et al. Pulmonary carcinoid: Presentation, diagnosis, and outcome in 142 cases in Israel and review of 640 cases from the literature. *Chest* 2001;119:1647-51.
- 14 Dusmet ME, McKneally MF. Pulmonary and thymic carcinoid tumors. *World J Surg* 1996;20:189-95.
- 15 *** Hage R, Brutel de la Rivière A, Seldenrijk CA, Van den Bosch JMM. Update in pulmonary carcinoid tumors: A review article. *Ann Surg Oncol* 2003;10:697-704.
- 16 Granberg D, Sundin A, Tiensuu Janson E, et al. Octreoscan in patients with bronchial carcinoid tumours. *Clin Endocrinol* 2003;59:793-9.
- 17 Kaltsas G, Korbonits M, Heintz E, et al. Comparison of somatostatin analog and meta-iodobenzylguanidine radioligands in the diagnosis and localisation of advanced neuroendocrine tumors. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:895-902.
- 18 Erasmus JJ, McAdams HP, Patz EF, et al. Evaluation of primary pulmonary carcinoid tumors using FDG PET. *AJR Am J Roentgenol* 1998;170:1369-73.
- 19 Krüger S, Buck AK, Blumstein NM, et al. Use of integrated FDG PET/CT imaging in pulmonary carcinoid tumours. *J Int Med* 2006;260:545-50.
- 20 * Daniels CE, Lowe VJ, Aubry MC, Allen MS, Jett JR. The utility of fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the evaluation of carcinoid tumors presenting as pulmonary nodules. *Chest* 2007;131:255-60.
- 21 Stridsberg M, Eriksson B, Oberg K, Janson ET. A comparison between three commercial kits for chromogranin A measurements. *J Endocrinol* 2003;177:337-41.
- 22 Sutedja TG, Schreurs AJ, Vanderschueren RG, et al. Bronchoscopic therapy in patients with intraluminal typical bronchial carcinoid. *Chest* 1995;107:556-8.
- 23 Bertolotti L, Elleuch R, Kaczmarek D, Jean-François R, Vergnon JM. Bronchoscopic cryotherapy treatment of isolated endoluminal typical carcinoid tumor. *Chest* 2006;130:1405-11.
- 24 Granberg D, Eriksson B, Wilander E, et al. Experience in treatment of metastatic pulmonary carcinoid tumors. *Ann Oncol* 2001;12:1383-91.
- 25 Carretta A, Ceresoli GL, Arrigoni G, et al. Diagnostic and therapeutic management of neuroendocrine lung tumors. A clinical study of 44 cases. *Lung Cancer* 2000;29:217-25.
- 26 Martini N, Zaman MB, Bains MS, et al. Treatment and prognosis in bronchial carcinoids involving regional lymph nodes. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1994;107:1-7.
- 27 Gould PM, Bonner JA, Sawyer TE, et al. Bronchial carcinoid tumors: Importance of prognostic factors that influence patterns of recurrence and overall survival. *Radiology* 1998;208:181-5.
- 28 Schrevels L, Vansteenkiste J, Deneffe G, et al. Clinical-radiological presentation and outcome of surgically treated pulmonary carcinoid tumours: A long-term single institution experience. *Lung Cancer* 2004;43:39-45.
- 29 Thomas CF, Tazelaar HD, Jett JR. Typical and atypical pulmonary carcinoids: Outcome in patients presenting with regional lymph node involvement. *Chest* 2001;119:1143-50.
- 30 Beasley MB, Thunnissen F, Brambilla E, et al. Pulmonary atypical carcinoid: Predictors of survival in 106 cases. *Human Pathology* 2000;31:1255-65.
- 31 Cardillo G, Sera F, Di Martino M, et al. Bronchial carcinoid tumors: Nodal status and long-term survival after resection. *Ann Thorac Surg* 2004;77:1781-5.

* à lire

** à lire absolument