

Νευροενδοκρινές καρκίνωμα του πνεύμονος από μεγάλα κύτταρα (*Lung Large Cell Neuroendocrine Carcinoma, L-LCNEC*): Βραχεία ανασκόπηση

Νικόλαος Μπαλταγιάννης, Ανδρέας Λαγουδέλλης

Θωρακοχειρουργικό Τμήμα, Ε.Α.Ν.Π. «Μεταξά»

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Το νευροενδοκρινές καρκίνωμα του πνεύμονος από μεγάλα κύτταρα (*Lung Large Cell Neuroendocrine Carcinoma - L LCNEC*) αποτελεί περίπου το 3% των κακοήθων νεοπλασμάτων των πνευμόνων. Οι ασθενείς με LCNEC του πνεύμονος συχνά παρουσιάζουν προχωρημένη ή μεταστατική νόσο.

Συνιστάται χειρουργική αντιμετώπιση όταν το LCNEC διαγιγνώσκεται σε πρώιμο στάδιο. Ωστόσο λόγω της υψηλής κακοήθειας του νεοπλασματος σημαντικό ποσοστό ασθενών δεν είναι σε θέση να υποβληθεί σε ριζική χειρουργική θεραπεία. Σε αυτές τις περιπτώσεις, η στερεοτακτική θεραπεία ακτινοβολίας σώματος (SBRT) είναι μια τοπική μέθοδος που παρέχει υψηλό τοπικό έλεγχο και ικανοποιητικά αποτελέσματα.

Λέξεις ευρετηρίου: καρκίνος πνεύμονος, νευροενδοκρινές καρκίνωμα του πνεύμονος από μεγάλα κύτταρα

Παραπομπή

Ν. Μπαλταγιάννης, Α. Λαγουδέλλης. Νευροενδοκρινές καρκίνωμα του πνεύμονος από μεγάλα κύτταρα (*Lung Large Cell Neuroendocrine Carcinoma, L-LCNEC*): Βραχεία ανασκόπηση. *Επιστημονικά Χρονικά* 2020; 25(2): 278-288

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Το νευροενδοκρινές καρκίνωμα του πνεύμονος από μεγάλα κύτταρα - *Lung large cell neuroendocrine carcinoma (L-LCNEC)* είναι ένας σπάνιος, πολύ επιθετικός υπότυπος του καρκίνου του πνεύμονος, που αντιπροσωπεύει περίπου το 3% όλων των καρκίνων του πνεύμονος.

Οι Travis και συν. το 1991 ήταν οι πρώτοι που πρότειναν μια τέταρτη κατηγορία νευροενδοκρινούς καρκινώματος του

πνεύμονος, το νευροενδοκρινές καρκίνωμα από μεγάλα κύτταρα, το οποίο χαρακτηρίζεται από:

- α) νευροενδοκρινικά χαρακτηριστικά στο μικροσκόπιο
- β) μεγάλα πολυγωνικά κύτταρα με χαμηλή αναλογία πυρήνων/κύτταροπλάσματος
- γ) υψηλή μιτωτική δραστηριότητα και παρουσία νεκρώσεων και

δ) νευροενδοκρινικά στοιχεία στην ανοσοϊστοχημεία και το ηλεκτρονικό μικροσκόπιο. [1]

Στη ταξινόμηση των νεοπλασμάτων του πνεύμονος του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας για το 1999 το νευροενδοκρινές καρκίνωμα του πνεύμονος από μεγάλα κύτταρα ταξινομήθηκε ως υπότυπος του μεγαλοκυτταρικού καρκινώματος. [2]

Όμως στη νέα ταξινόμηση των νεοπλασμάτων του πνεύμονος του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας για το 2015 το νευροενδοκρινές καρκίνωμα του πνεύμονος από μεγάλα κύτταρα ταξινομήθηκε πλέον ως νευροενδοκρινές νεόπλασμα του πνεύμονος. [3] (Πίνακας Ι)

ΚΛΙΝΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ

Οι ασθενείς είναι κυρίως άνδρες ηλικίας 62-68 ετών, έχουν ιστορικό καπνίσματος, είναι ασυμπτωματικοί και προσέρχονται σε ποσοστό 85% με περιφερική πνευμονική σκίαση συνήθως ως τυχαίο εύρημα [7] (Εικόνα 1). Το 40% των ασθενών με LCNEC είναι σταδίου IV την στιγμή της διάγνωσης. [5]

ΕΠΙΠΤΩΣΗ

Η επίπτωση του LCNEC του πνεύμονος τα τελευταία χρόνια αυξάνεται. [4, 5]

Στη μελέτη του Deng και συν., μόνο 2 ασθενείς διαγνώστηκαν το 2000 και η συχνότητα εμφάνισης L-LCNEC αυξήθηκε σημαντικά το 2001 και σταδιακά τα επόμενα χρόνια έτσι ώστε το 2013 οι ασθενείς με L-LCNEC έφθασαν τους 232. [6]

Ο λόγος για αυτήν την αυξανόμενη συχνότητα του L-LCNEC είναι άγνωστος. Πιθανολογείται η αυξανόμενη ευαισθητοποίηση των διαφόρων ιατρικών ειδικοτήτων και η πρόοδος στην ανοσοϊστοχημεία η οποία κατέχει εξέχουσα θέση στην ιστολογική διάγνωση των παθολογοανατόμων.



Εικόνα 1. Οι ασθενείς προσέρχονται συνήθως με περιφερική πνευμονική σκίαση συνήθως ως τυχαίο εύρημα.

Νευροενδοκρινείς όγκοι του πνεύμονος**(World Health Organization classification of lung tumors)**

• Μικροκυτταρικό καρκίνωμα	<u>8041/3</u>
Συνδυασμένο μικροκυτταρικό καρκίνωμα	<u>8045/3</u>
• Νευροενδοκρινές καρκίνωμα από μεγάλα κύτταρα	<u>8013/3</u>
Συνδυασμένο καρκίνωμα από μεγάλα κύτταρα	<u>8013/3</u>
• Καρκινοειδείς όγκοι	
Τυπικός καρκινοειδής όγκος	<u>8240/3</u>
Άτυπος καρκινοειδής όγκος	<u>8249/3</u>

Πίνακας I. Νευροενδοκρινείς όγκοι του πνεύμονος σύμφωνα με τη τελευταία ταξινόμηση του ΠΟΥ.**ΔΙΑΓΝΩΣΗ**

Όπως είναι γνωστό **τυπικά καρκινοειδή του πνεύμονος** ορίζονται οι νευροενδοκρινικοί όγκοι μεγέθους $\geq 0,5\text{εκ.}$ με λιγότερες από 2 μιτώσεις/ mm^2 και με απουσία νεκρώσεων.

Ως **άτυπα καρκινοειδή του πνεύμονος** ορίζονται οι νευροενδοκρινικοί όγκοι με 2 έως 10 μιτώσεις/ $\text{mm}^2 \pm$ νεκρώσεις.

Τόσο τα τυπικά όσο και τα άτυπα καρκινοειδή του πνεύμονος είναι δυνατόν να συναντώνται κεντρικά, αλλά και περιφερειακά, η χαρακτηριστική όμως ανάπτυξη τους είναι ενδοβρογχική.

Το μικροκυτταρικό καρκίνωμα του πνεύμονος είναι νευροενδοκρινικό νεόπλασμα με περισσότερες από 10

μιτώσεις/ mm^2 (σε 10 Ο.Π.Χ40) αποτελείται από μικρά κύτταρα με ελάχιστο κυτταρόπλασμα, δυσδιάκριτα κυτταρικά όρια, λεπτοκοκκιώδη πυρηνική χρωματίνη και δυσδιάκριτα ή απόντα πυρήνια. Συνιστούν το 20% των καρκινωμάτων του πνεύμονος.

Συνήθως είναι κεντρικοί παραπυλαίοι όγκοι με εκτεταμένη νέκρωση και λεμφαδενοπάθεια του μεσοθωρακίου. Σε ποσοστό 5% προβάλλουν ως περιφερική, δίκην νομίματος, σκίαση. Μόνον στο 10% των περιπτώσεων περιορίζονται στον πνεύμονα κατά τη διάγνωση.

Επί μικροκυτταρικού καρκινώματος του πνεύμονος η ανοσοϊστοχημεία είναι θετική για τους νευροενδοκρινικούς ιχνηθέτες όπως το αντιγόνο CD56, τη χρωμογρανίνη και τη συναπτοφυσίνη στο 90% των διαγνώσεων.

Στο 10% των περιπτώσεων τα μικροκυτταρικά καρκινώματα του πνεύμονος είναι αρνητικά για όλους τους νευροενδοκρινικούς δείκτες.

Τα μεγαλοκυτταρικά νευροενδοκρινικά καρκινώματα του πνεύμονος ή νευροενδοκρινή καρκινώματα του πνεύμονος από μεγάλα κύτταρα είναι νευροενδοκρινικοί όγκοι με μορφολογικά κριτήρια, τα οποία εμφανίζουν περισσότερες από 10 μιτώσεις/mm² (σε 10 Ο.ΠΧ40) και κυτταρολογικούς χαρακτήρες παρόμοιους με εκείνους του μεγαλοκυτταρικού καρκινώματος.

Δηλαδή αποτελούνται από μεγάλα σε μέγεθος κύτταρα πολυγωνικού σχήματος με άφθονο πρωτόπλασμα και προέχον πυρήνιο.

Ταξινομούνται ως μεγαλοκυτταρικά νευροενδοκρινικά καρκινώματα του πνεύμονος μόνον τα μεγαλοκυτταρικά εκείνα καρκινώματα τα οποία εμφανίζουν νευροενδοκρινική μορφολογία (οργανοειδές πρότυπο ανάπτυξης - ροζέττες) και ανοσοϊστοχημική έκφραση χρωμογρανίνης ή συναπτοφουσίνης ή και των δύο.

Εννοείται ότι υπάρχει στενότερη μορφολογική και γενετική ομοιότητα μεταξύ του νευροενδοκρινικού καρκινώματος του πνεύμονος από μεγάλα κύτταρα και του μικροκυτταρικού καρκινώματος του πνεύμονος, παρά με το τυπικό ή το άτυπο καρκινοειδές.

Τα μεγαλοκυτταρικά νευροενδοκρινικά και τα μικροκυτταρικά καρκινώματα του πνεύμονος είναι εξαιρετικά επιθετικά νεοπλασμάτα με κακή πρόγνωση.

Η μελέτη των Zacharias και συν. απέδειξε ότι η εγκαθίδρυση ακριβούς διάγνωσης του νευροενδοκρινούς καρκινώματος του πνεύμονος από μεγάλα κύτταρα, προεγχειρητικά, είναι πολύ δύσκολη. [8]

Συνήθως η οριστική παθολογοανατομική διάγνωση τίθεται μετεγχειρητικά από την λεπτομερή ανοσοϊστοχημική ανάλυση του χειρουργικού παρασκευάσματος. Οι δείκτες που μας βοηθούν στη διάγνωση είναι το CD56, η χρωμογρανίνη - CgA, η συναπτοφουσίνη - Syn, η Napsin A, και τελευταία η σεκρεταγωγίνη - Secretagogin, SCGN.

Η σεκρεταγωγίνη Sectetagogin - SCGN παρουσιάζει περισσότερη ευαισθησία και ειδικότητα στα καρκινικά κύτταρα του πνεύμονα με νευροενδοκρινική διαφοροποίηση.

Η σεκρεταγωγίνη Sectetagogin - SCGN ανιχνεύθηκε θετική στο 94,1% των ασθενών με LCNEC. [9]

ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Η χειρουργική επέμβαση αποτελεί τη κύρια θεραπεία των ασθενών με LCNEC του πνεύμονος, η οποία ταυτόχρονα διευκολύνει και την ακριβή διάγνωση. Η χειρουργική εξαίρεση της νόσου συνιστά ανεξάρτητο θετικό προγνωστικό παράγοντα. Ωστόσο, μόνο το 40,7% των ασθενών είναι σε να λάβει ριζική χειρουργική θεραπεία. [10]

Κυρίως διότι κατά τη διάγνωση του LCNEC συνυπάρχει λεμφαδενική συμμετοχή σε

ποσοστό 60-80% και απομετακρυσμένες μεταστάσεις σε ποσοστό 40%.[11]

Ασθενείς με νόσο ποιού σταδίου χειρουργούμε;

Ενώ επί μικροκυτταρικού καρκινώματος του πνεύμονος η ριζική χειρουργική θεραπεία

περιορίζεται σε ασθενείς με περιορισμένη νόσο (Στάδιο IIB N1), επί νευροενδοκρινούς καρκινώματος του πνεύμονος από μεγάλα κύτταρα υιοθετούμε επιθετικότερη επεμβατική συμπεριφορά και αντιμετωπίζουμε με ριζική εκτομή ασθενείς με νόσο έως Σταδίου IIIA N2 (Πίνακες II & III).

Πίνακας II. Χειρουργική αντιμετώπιση του Smal Cell Lung Cancer -SCLC ανάλογα με την έκταση της νόσου.

SCLC: Χειρουργική θεραπεία						
περιορισμένη νόσος				προχωρημένη νόσος		
N0	N0	N1	N1	N2	N3	Any
IA	IB	IIA	IIB	IIIA	IIIB	IV
Χειρουργική θεραπεία				Συντηρητική θεραπεία		

Πίνακας III. Χειρουργική αντιμετώπιση του LungLCNEC ανάλογα με το Στάδιο της νόσου.

LLCNEC: Χειρουργική θεραπεία						
περιορισμένη νόσος					προχωρημένη νόσος	
N0	N0	N1	N1	N2	N3	Any
IA	IB	IIA	IIB	IIIA	IIIB	IV
Χειρουργική θεραπεία					Συντηρητική θεραπεία	

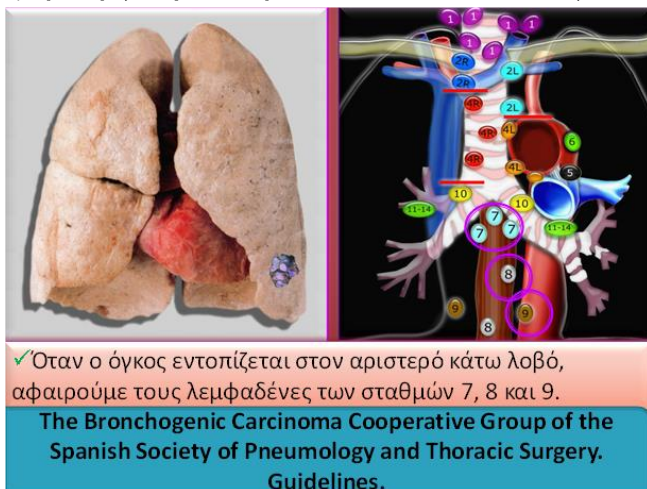
Η εμπειρία έχει αποδείξει ότι καλά διαλεγμένοι ασθενείς με N1 ή N2 νόσο ωφελούνται από τη χειρουργική θεραπεία έστω και αν δεν συντάσσονται με τις οδηγίες NCCN-National Comprehensive Cancer Network.[12]

Ποιά η καλύτερη χειρουργική επέμβαση;
Επέμβαση εκλογής επί ριζικής χειρουργικής θεραπείας των ασθενών με LCNEC του πνεύμονος, αναμφίβολα, είναι η λοβεκτομή. Η 5-ετής επιβίωση των ασθενών που υποβλήθηκαν σε επεμβάσεις μικρότερες της λοβεκτομής δηλ. (wedge ,τμηματεκτομή) ήταν 41.5% ενώ επί λοβεκτομής η επιβίωση ήταν 60.3%. [13]

Όπως μνημονεύθηκε ήδη οι ασθενείς κατά τη διάγνωση του LCNEC του πνεύμονος παρουσιάζουν λεμφαδενική συμμετοχή σε ποσοστό 60-80%. Συνεπώς η επέμβαση της λοβεκτομής πρέπει να συνοδεύεται και από λεμφαδενικό καθαρισμό. Σύμφωνα με τις οδηγίες της συνεταιριστικής ομάδας της πνευμονολογικής και της θωρακοχειρουργικής εταιρείας των Ισπανών για το

βρογχογενές καρκίνωμα, (The Bronchogenic Carcinoma Cooperative Group of the Spanish Society of Pneumology and Thoracic Surgery) επί εντόπισης του όγκου στον δεξιό άνω και μέσο λοβό αφαιρούνται οι λεμφαδένες των σταθμών 2R, 4R και 7 και επί εντόπισης του όγκου στο δεξιό κάτω λοβό οι λεμφαδένες των σταθμών 4R, 7, 8 και 9. Στο αριστερό ημιθώρακιο επί εντόπισης του όγκου στον αριστερό άνω λοβό αφαιρούνται οι λεμφαδένες των σταθμών 5, 6 και 7 και όταν ο όγκος εντοπίζεται στον αριστερό κάτω λοβό εξαιρούνται οι λεμφαδένες των σταθμών 7, 8 και 9 [14] (Εικόνα 2). Συνολικά, το δείγμα των εξαιρουμένων λεμφαδένων πρέπει να περιλαμβάνει τουλάχιστον έξι λεμφαδένες.

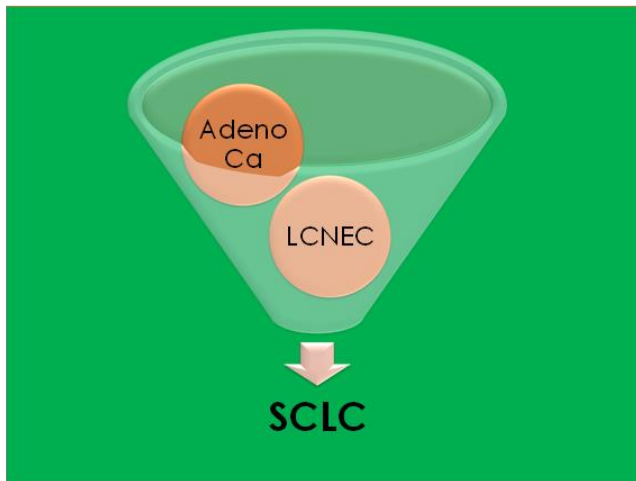
Η εργασία των Raman και συν. που δημοσιεύθηκε το 2019 και περιελάμβανε 6092 ασθενείς με LCNEC που υποβλήθηκαν σε χειρουργική επέμβαση, διαπίστωσε ότι είχαν χειρότερη επιβίωση από ό, τι εκείνοι με αδενοκαρκίνωμα, για το ίδιο στάδιο, αλλά βελτιωμένη επιβίωση σε σύγκριση με τους ασθενείς με SCLC [15] (Εικόνα 3).



Εικόνα 2. Επί εντόπισης του όγκου στον αριστερό κάτω λοβό εξαιρούνται οι λεμφαδένες των σταθμών 7, 8 και 9. Οι ασθενείς με LCNEC είχαν χειρότερη επιβίωση από ό, τι εκείνοι με αδενοκαρκίνωμα, αλλά βελτιωμένη επιβίωση σε σύγκριση με τους ασθενείς με SCLC.

Η μελέτη των Zacharias και συν. κατέγραψε 5-ετή επιβίωση των ασθενών που υποβλήθηκαν σε ριζική χειρουργική θεραπεία με NSCLC 89%, με LCNEC 55% και με SCLC 50% για το ίδιο Στάδιο Ια. [8] Εξάλλου στην εργασία των Fasano και συν. η 5-ετής επιβίωση των ασθενών με LCNEC που αντιμετωπίστηκαν χειρουργικά ήταν για το Στάδιο Ι 33% , το

Στάδιο ΙΙ 23%, το Στάδιο ΙΙΙ 8% και το Στάδιο ΙV μόλις 8-16 μήνες. [11] Αυτά τα απογοητευτικά αποτελέσματα δημιούργησαν την εντύπωση ότι η χειρουργική εξαίρεση της νόσου και ο συνοδός λεμφαδενικός καθαρισμός των ασθενών με LCNEC του πνεύμονος ακόμη και σε πρώιμο Στάδιο δεν αρκούν.



Εικόνα 3. Οι ασθενείς με LCNEC είχαν χειρότερη επιβίωση από ό,τι εκείνοι με αδενοκαρκίνωμα, αλλά βελτιωμένη σε σύγκριση με τους ασθενείς με SCLC.

Έτσι λοιπόν με στόχο τη βελτίωση της επιβίωσης αυτών των ασθενών ο Zhou και συν. πρόσθεσαν συστηματική θεραπεία μετά τη χειρουργική σε ασθενείς με πρώιμο Στάδιο LCNEC του πνεύμονος. Πράγματι η συνολική 5-ετής επιβίωση βελτιώθηκε στους ασθενείς που έλαβαν χημειοθεραπεία, τόσο στο στάδιο ΙΑ όσο και στο στάδιο ΙΒ LCNEC του πνεύμονος (64.5% έναντι 48.4%). [16]

Όμοιες παρατηρήσεις έκαναν και άλλοι ερευνητές το 2018 αποδεικνύοντας ότι η 5-ετής επιβίωση ήταν σημαντικά βελτιωμένη στους ασθενείς με LCNEC του πνεύμονος που

υποβλήθηκαν σε, εκτομή και εν συνεχεία σε συστηματική χημειοθεραπεία (64.5% έναντι 48.4%). [17]

Οι Gu και συν. τον Ιούνιο του 2019 συμπεραίνουν ότι ο συνδυασμός χειρουργικής επέμβασης με χημειοθεραπεία ήταν η βέλτιστη θεραπεία για τους ασθενείς σταδίου Ι, ΙΙ και ΙΙΙ με LCNEC του πνεύμονος. και υποστηρίζουν ότι μόνο η χημειοθεραπεία επιτυγχάνει περισσότερα οφέλη από τις άλλες επιπρόσθετες θεραπείες στους ασθενείς με νόσο Σταδίου ΙV. [18]

ΠΡΟΓΝΩΣΤΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ

Οι σημαντικότεροι παράγοντες που μας υπαγορεύουν υποθέσεις σχετικά με τη πρόγνωση του LCNEC του πνεύμονος θεωρούνται η ταυτόχρονη έκφραση CD56 και χρωμογρανίνης- CGA η οποία συνοδεύεται με αυξημένη λεμφαδενική συμμετοχή και μικρότερη επιβίωση.[19]

Η διήθηση των λεμφαδένων του μεσοθωρακίου και ηλικία > 64 ετών συνιστούν ανεξάρτητους αρνητικούς προγνωστικούς δείκτες επιβίωσης.[20]

Σε πρόσφατη πολυκεντρική μελέτη οι συγγραφείς συμπεραίνουν ότι οι ασθενείς με LCNEC και όγκους διαμέτρου > 3 cm έχουν σημαντική πιθανότητα να αναπτύξουν υποτροπή της νόσου, της οποίας η αποτροπή απαιτεί adjuvant χημειοθεραπεία ακόμη και επί αρνητικής λεμφαδενικής συμμετοχής.[21]

Οι περιφερικοί όγκοι είχαν υψηλότερη συχνότητα μεταλλάξεων EGFR (18% έναντι 0%). Γενικώς η περιφερική εντόπιση του όγκου, η R0 εκτομή και η παρουσία μεταλλάξεων EGFR αναγνωρίστηκαν ως ευνοϊκοί προγνωστικοί παράγοντες.[16]

Η ΣΤΕΡΕΟΤΑΚΤΙΚΗ ΑΚΤΙΝΟΘΕΡΑΠΕΙΑ (STEREOTACTIC BODY RADIATION THERAPY-SBRT) ΕΠΙ LCNEC ΤΟΥ ΠΝΕΥΜΟΝΟΣ.

Πρόκειται για πρόσφατη θεραπευτική επιλογή επί ασθενών με LCNEC του πνεύμονος. Η πρώτη εφαρμογή της στερεοτακτικής ακτινοθεραπείας (SBRT) επί

LCNEC του πνεύμονος έλαβε χώρα μόλις το 2019. [22]

Το 2020 η μελέτη από τη Πεννσυλβάνια η οποία περιελάμβανε 3209 ασθενείς με LCNEC του πνεύμονος εκ των οποίων οι 238 υποβλήθηκαν σε στερεοτακτική ακτινοθεραπεία (SBRT) κατέγραψε μέση επιβίωση 57 μήνες σε εκείνους που χειρουργήθηκαν έναντι 35 μηνών σε εκείνους που εφαρμόστηκε στερεοτακτική ακτινοθεραπεία (SRBT) ($p < 0.0001$). Οι συγγραφείς αυτής της μελέτης κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι η χειρουργική εκτομή είναι ο ακρογωνιαίος θεραπευτικός λίθος για τη νόσο LCNEC του πνεύμονος, του πρώιμου Σταδίου, ενώ η στερεοτακτική ακτινοθεραπεία - SBRT συνιστά ικανοποιητική, πλήν όμως, εναλλακτική αντιμετώπιση των ασθενών αυτών. [23]

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Το νευροενδοκρινικό καρκίνωμα του πνεύμονος από μεγάλα κύτταρα Lung large cell neuroendocrine carcinoma (L-LCNEC) είναι ένας σπάνιος, επιθετικός και δύσκολος στη θεραπεία όγκος.

Τα περισσότερα δεδομένα που διαθέτουμε σχετικά με τη θεραπεία του προέρχονται από μικρές σειρές και αναδρομικές μελέτες. Η πρόγνωση των ασθενών με L-LCNEC δεν είναι καλή.

Στα αρχικά στάδια (I - II - III) ως θεραπεία εκλογής συνιστάται η λοβεκτομή και ο λεμφαδενικός καθαρισμός του μεσοθωρακίου αλλά δεν φαίνεται αυτή η αντιμετώπιση να είναι επαρκής.

Η adjuvant χημειοθεραπεία με βάση τη πλατίνα -Platinum- είναι χρήσιμη.

Ο ρόλος της neoadjuvant χημειοθεραπείας δεν είναι ακόμη καλά καθορισμένος.

Σε ασθενείς με προχωρημένο L-LCNEC, τα σχήματα χημειοθεραπείας που χρησιμοποιούνται στο SCLC παραμένουν τα πρότυπα θεραπείας, αλλά τα αποτελέσματα δεν είναι ικανοποιητικά.

Λόγω των ιδιαίτερων κλινικών και βιολογικών χαρακτηριστικών του L-LCNEC αλλά και της έλλειψης πλούσιων και διαφωτιστικών βιβλιογραφικών δεδομένων, αναδύεται αδήριτη η ανάγκη της συναίνεσης με στόχους:

1. Την ανάδειξη της καλύτερης θεραπευτικής στρατηγικής και
2. Τον καθορισμό νέων θεραπευτικών επιλογών. [24]

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Travis WD, Linnoila RI, Tsokos MG, Hitchcock CL, Cutler GB Jr, Nieman L, et al. Neuroendocrine tumors of the lung with proposed criteria for large-cell neuroendocrine carcinoma. An ultrastructural, immunohistochemical, and flow cytometric study of 35 cases. *Am J Surg Pathol*. 1991;15(6):529-53.
2. Brambilla E, Travis WD, Colby TV, Corrin B, Shimosato Y. The new World Health Organization classification of lung tumours. *Eur Respir J*. 2001;18(6):1059-68.
3. Travis WD, Brambilla E, Nicholson AG, Yatabe Y, Austin JHM, Beasley MB, et al; WHO Panel. The 2015 World Health Organization Classification of Lung Tumors: Impact of Genetic, Clinical and Radiologic Advances Since the 2004 Classification. *J Thorac Oncol*. 2015;10(9):1243-1260.
4. Varlotto JM, Medford-Davis LN, Recht A, Flickinger JC, Schaefer E, Zander DS, et al. Should large cell neuroendocrine lung carcinoma be classified and treated as a small cell lung cancer or with other large cell carcinomas? *J Thorac Oncol*. 2011 Jun;6(6):1050-8.
5. Derks JL, Hendriks LE, Buikhuisen WA, Groen HJ, Thunnissen E, van Suylen RJ, et al. Clinical features of large cell neuroendocrine carcinoma: a population-based overview. *Eur Respir J*. 2016;47(2):615-24.
6. Deng C, Wu SG, Tian Y. Lung Large Cell Neuroendocrine Carcinoma: An Analysis of Patients from the Surveillance, Epidemiology, and End-Results (SEER) Database. *Med Sci Monit*. 2019;25:3636-3646.
7. Roesel C, Terjung S, Weinreich G, Gauler T, Theegarten D, Stamatis G, et al. A Single-Institution Analysis of the Surgical Management of Pulmonary Large Cell Neuroendocrine Carcinomas. *Ann Thorac Surg*. 2016;101(5):1909-14.
8. Zacharias J, Nicholson AG, Ladas GP, Goldstraw P. Large cell neuroendocrine carcinoma and large cell carcinomas with neuroendocrine morphology of the lung: prognosis after complete resection and systematic nodal dissection. *Ann Thorac Surg*. 2003;75(2):348-52.
9. Dong Y, Li Y, Liu R, Li Y, Zhang H, Liu H, Chen J. Secretagogin, a marker for neuroendocrine cells, is more sensitive and specific in large cell neuroendocrine carcinoma compared with the markers CD56, CgA, Syn and Napsin A. *Oncol Lett*. 2020;19(3):2223-2230.
10. Cao L, Li ZW, Wang M, Zhang TT, Bao B, Liu YP. Clinicopathological characteristics, treatment and survival of pulmonary large cell neuroendocrine carcinoma: a SEER population-based study. *PeerJ*. 2019;7:e6539.

11. Fasano M, Della Corte CM, Papaccio F, Ciardiello F, Morgillo F. Pulmonary Large-Cell Neuroendocrine Carcinoma: From Epidemiology to Therapy. *J Thorac Oncol*. 2015;10(8):1133-41.
12. Welter S, Aigner C, Roesel C. The role of surgery in high grade neuroendocrine tumours of the lung. *J Thorac Dis*. 2017 Nov;9(Suppl 15):S1474-S1483.
13. Lutfi W, Schuchert MJ, Dhupar R, Sarkaria I, Christie NA, Yang CJ, et al. Sublobar resection is associated with decreased survival for patients with early stage large-cell neuroendocrine carcinoma of the lung. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2019;29(4):517-524.
14. Grupo Cooperativo de Carcinoma Broncogénico de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica. Estadificación ganglionar intraoperatoria en la cirugía del carcinoma broncogénico. Documento de consenso [Intraoperative lymph node staging in bronchogenic carcinoma surgery. Consensus report]. *Arch Bronconeumol*. 2001;37(11):495-503.
15. Raman V, Jawitz OK, Yang CJ, Voigt SL, Tong BC, D'Amico TA, Harpole DH. Outcomes for Surgery in Large Cell Lung Neuroendocrine Cancer. *J Thorac Oncol*. 2019;14(12):2143-2151.
16. Zhou F, Hou L, Ding T, Song Q, Chen X, Su C, et al. Distinct clinicopathologic features, genomic characteristics and survival of central and peripheral pulmonary large cell neuroendocrine carcinoma: From different origin cells? *Lung Cancer*. 2018;116:30-37.
17. Kujtan L, Muthukumar V, Kennedy KF, Davis JR, Masood A, Subramanian J. The Role of Systemic Therapy in the Management of Stage I Large Cell Neuroendocrine Carcinoma of the Lung. *J Thorac Oncol*. 2018;13(5):707-714.
18. Gu J, Gong D, Wang Y, Chi B, Zhang J, Hu S, Min L. The demographic and treatment options for patients with large cell neuroendocrine carcinoma of the lung. *Cancer Med*. 2019;8(6):2979-2993.
19. Eichhorn F, Dienemann H, Muley T, Warth A, Hoffmann H. Predictors of survival after operation among patients with large cell neuroendocrine carcinoma of the lung. *Ann Thorac Surg*. 2015;99(3):983-9.
20. Fournel L, Falcoz PE, Alifano M, Charpentier MC, Boudaya MS, Magdeleinat P, et al. Surgical management of pulmonary large cell neuroendocrine carcinomas: a 10-year experience. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2013;43(1):111-4.
21. Cattoni M, Vallières E, Brown LM, Sarkeshik AA, Margaritora S, Siciliani A, et al. Large Cell Neuroendocrine Tumor Size >3 cm Negatively Impacts Long-Term Outcomes After R0 Resection. *World J Surg*. 2019;43(7):1712-1720.
22. McClelland S 3rd, Durm GA, Birdas TJ, Musto PM, Lautenschlaeger T. First report of pulmonary large cell neuroendocrine carcinoma treated with stereotactic body radiation therapy. *Rep Pract Oncol Radiother*. 2019;24(6):507-510.
23. Lo H, Abel S, Finley G, Weksler B, Colonias A, Wegner RE. Surgical resection versus stereotactic body radiation therapy in early stage bronchopulmonary large cell neuroendocrine carcinoma. *Thorac Cancer*. 2020;11(2):305-310.
24. Lo Russo G, Pusceddu S, Proto C, Macerelli M, Signorelli D, Vitali M, et al. Treatment of lung large cell neuroendocrine carcinoma. *Tumour Biol*. 2016;37(6):7047-57.

Large Cell Neuroendocrine Carcinoma of the lung. An up to date brief review

Nikolaos Baltayiannis, Andreas Lagoudellis

Department of Thoracic Surgery, “Metaxa” Cancer Hospital, Piraeus, Greece

ABSTRACT

Large Cell Neuroendocrine Carcinoma of the lung (Lung LCNEC) accounts for about 3% of malignant lung neoplasms. Patients with LCNEC of the lung often present with advanced or metastatic disease. Surgery is recommended when LCNEC is diagnosed at an early stage. However, due to the high malignancy of the tumor, a significant percentage of patients are not able to undergo radical surgery. In these cases, stereotactic body radiation therapy (SBRT) is a topical method that provides high local control and satisfactory results.

Keywords: lung cancer, small cell lung cancer, Large Cell Neuroendocrine Carcinoma of the lung

Citation

N. Baltayiannis, A. Lagoudellis. Large Cell Neuroendocrine Carcinoma of the lung. An up to date brief review. Scientific Chronicles 2020; 25(2): 278-288