

СУЧАСНІ АСПЕКТИ ДІАГНОСТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ КАРЦИНОЇДНИХ ПУХЛИН ЛЕГЕНЬ

Іван З. Витвицький², Мамед М. Багіров¹, Вадим Г. Гетьман¹, Аркадій Г. Висоцький¹

1 – Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ, Україна

2 – Київська міська клінічна лікарня № 17, м. Київ, Україна

Резюме

Вступ. Нейроендокринні пухлини бронхолегеневої локалізації, об'єднують велику підгрупу гетерогенних пухлин, до якої входять типовий, атипичний карциноїд, нейроендокринна крупноклітинна карцинома та дрібноклітинний рак легень. Протягом останніх десятиліть спостерігається значне збільшення захворюваності на даний тип новоутворень. Незважаючи на це, бронхолегеневі карциноїдні пухлини відносяться до рідкісних типів новоутворень. Останнє створює виклики у діагностиці та лікуванні даної патології. У даній статті проведено огляд, що стосується питання діагностики та лікування карциноїдних пухлин легень.

Мета. Висвітлити особливості клініки діагностики та лікування карциноїдних пухлин легень на основі рекомендацій, настанов та клінічних досліджень.

Матеріали та методи. Пошук та підбір публікацій, системних оглядів та діючих рекомендацій проведено за допомогою баз даних PubMed та Google Scholar.

Результати. За результатами пошуку знайдено значну кількість публікацій, проте дослідження переважно є ретроспективними та когортними. Наявні рандомізовані дослідження стосуються проблеми лікування метастатичних форм карциноїдних пухлин. Рекомендацій щодо діагностики та лікування представлені настановами – NCCN, NANETS, ENETS, ESMO. Основним способом діагностики пухлин є морфологічне дослідження. Хірургічне лікування є методом вибору для локалізованих форм, у випадку місцево розповсюджених форм застосовується мультидисциплінарний підхід. Особливо розглядається лікування метастатичних форм карциноїдних пухлин легень.

Висновки. Карциноїдні пухлини легень відносяться до рідкісних типів новоутворень. Диференційними діагностичними критеріями для карциноїдних пухлин легень є морфологічні ознаки, а імуногістохімічні маркери носять допоміжний характер. Найефективнішим методом неінвазивної діагностики є ПЕТ/КТ з ⁶⁸Ga-DOTA-октреотат, застосування ¹⁸F-дезоксиглюкози менш ефективно, у зв'язку з низькою метаболічною активністю більшості пухлин. Хірургічне лікування є методом вибору та забезпечує добрий прогноз, 5-річна виживаність для типового та атипичного карциноїдів складають 90 % та 70 % відповідно. У випадку неоперабельних та метастатичних форм пухлини варто розглянути застосування аналогів соматостатину та mTOR-інгібіторів.

Ключові слова: карциноїд легень, нейроендокринні пухлини, діагностика, лікування, рекомендації

ВСТУП

Нейроендокринні пухлини (НЕП) є гетерогенною групою злоякісних новоутворень, що походять з клітин дифузної нейроендокринної системи, але відрізняються клініко-морфологічними особливостями та прогнозом після лікування. Особливістю даної

групи новоутворень є значне зростання захворюваності у країнах Європи та США за останні 30 років, майже у 6 разів [1-4].

Спектр НЕП органів дихання є доволі широким, вони складають близько 25 % усіх первинних злоякісних новоутворень легень [1-4]. На основі клініко-

морфологічних ознак виділяють 4 типи пухлин: типовий карциноїд (ТК), атипичний карциноїд (АК), крупноклітинна нейроендокринна карцинома та дрібноклітинний рак легень [5, 6, 7].

МЕТА

Висвітлити особливості діагностики та лікування карциноїдних пухлин легень на основі рекомендацій, настанов та клінічних досліджень.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Пошук та підбір публікацій, системних оглядів та діючих рекомендацій проведено за допомогою баз даних PubMed та Google Scholar, використовуючи наступні терміни: нейроендокринні пухлини легень, типовий, атипичний карциноїд, бронхолегеневі карциноїдні пухлини, епідеміологія, клініка, діагностика, лікування та прогноз. На другому етапі вивчалися резюме публікацій та виключалися статті, які не відповідали критеріям дослідження. На третьому етапі вивчалися повні тексти публікацій на відповідність критеріям дослідження.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ОБГОВОРЕННЯ

Епідеміологія. Тривалий час усі НЕП вважались рідкісними захворюваннями. У 2008 році Yao та співавтори провели аналіз програми «Скринінг, епідеміологія та віддалені результати» (SEER) Національного інституту раку США та встановили, що за період 1973-2004 років захворюваність збільшилась з 1,09 до 5,29 випадків на 100 тис. населення [1]. Проте, враховуючи деякі обмеження бази даних, справжній показник може бути навіть вищим. Показник захворюваності на карциноїдні пухлини легень з корекцією на вік коливається в межах 0,2-2 випадків на 100 тис. населення у США та Європі [1-4]. Спостерігається стійка тенденція його зростання протягом останніх 30 років. Щорічний приріст складає близько 6 % [1-4]. Що стосується України, у національному канцер-реєстрі відсутня окрема група нейроендокринних пухлин, а у групі злоякісних новоутворень легень немає морфологічної стратифікації [8]. Проте, якщо взяти до уваги факт, що карциноїдні пухлини легень складають 1-2 % усіх злоякісних новоутворень то звичайний показник захворюваності в Україні становить 0,29-0,59 на 100 тис. населення.

Діагностика та класифікація. На сьогодні широко прийнятою є класифікація ВООЗ (2021), де виділено 4 гістологічні типи НЕП легень: типовий карциноїд, атипичний карциноїд, крупноклітинна нейроендокринна карцинома, дрібноклітинний рак легень [9]. Слід зазначити, що у попередніх класифікаціях (ВООЗ 1999, 2004) дрібноклітинний рак легень та крупноклітинний нейроендокринний рак розгляда-

лись в окремих розділах (як окремі нозологічні одиниці) [10, 11]. Крім того, інвазивні пухлини об'єднані з преінвазивним ураженням шляхом додавання у даний розділ дифузної ідіопатичної гіперплазії нейроендокринних клітин легень. Класифікаційними критеріями в плані диференційної діагностики типового та атипичного карциноїду між собою та між низькодиференційованими нейроендокринними карциномами є мітотична активність (кількість фігур мітозу на 2 мм²) та наявність некрозів, а не індекс проліферативної активності KI-67 [9]. Екстраполяція концепції градації НЕП легень на групи з низьким, проміжним та високим ступенем злоякісності (Grade), подібно до тієї, що використовується для НЕП шлунково-кишкового тракту, на теперішній час не проведена, оскільки відсутні доказові класифікаційні критерії для такої стратифікації. Варто зазначити, що протягом останніх 3 десятиліть критеріями диференціації нейроендокринних пухлин легень між собою залишаються морфологічними, а імуногістохімічні маркери носять лише допоміжний характер.

Діагностичними імуногістохімічними маркерами, рекомендованими для практичного використання, є хромогранін А, синаптофізин, CD-56, TTF-1 [5, 6, 7, 10, 12]. Наявність цих маркерів підтверджує нейроендокринну диференціацію пухлини, проте не дозволяє розрізнити підтипи НЕП легень.

Визначення рівня експресії Ki-67 рекомендована ВООЗ (2021) для диференціації між низько- (Ki-67 >30 %) та високодиференційованими (Ki-67 <30 %) НЕП легень у малих біопатах або біптатах поганої якості [9, 13].

Стадіювання за системою TNM хоча не є спеціалізованою для НЕП легень, але рекомендована для використання. Доведено, що стадіювання типового та атипичного карциноїду легень за системою TNM має прогностичне значення для оцінки виживаності [5, 6, 7, 9].

Діагностика карциноїдних пухлин передбачає комплексне застосування спеціальних методів обстеження. До них відносяться ендоскопічні, КТ, МРТ, радіоізотопні та біохімічні методи. Фібробронхоскопія показана у всіх випадках центральної локалізації пухлин. Ригідна бронхоскопія має перевагу, у пацієнтів з високим ризиком кровотечі. При периферичних утвореннях для верифікації частіше застосовується трансторакальна біопсія під КТ контролем [5, 6, 7]. Варто зазначити, що патогістологічні відмінності між НЕП легень, особливо у невеликих зразках можуть бути незначними.

Комп'ютерна томографія органів грудної клітки та черевної порожнини з підсиленням залишається стандартом обстеження у пацієнтів з підозрою на карциноїд легень. На основі її даних можна визначи-

ти клініко-анатомічну форму, оцінити середостіння та потенційну тактику лікування. В той час як МРТ добре підходить для виявлення метастазів в печінці та скелеті [5, 6, 7].

Візуалізуючі методи обстеження з аналогами соматостатину, міченого радіоактивними ізотопами є найінформативнішими. Успішно використовується сцинтиграфія з аналогами соматостатину, міченого радіоактивним ізотопом – індій¹¹¹In-пентетреотид (Октреоскан). Завдяки тому, що у 70-80 % карциноідних пухлин легень наявні рецептори соматостатину 2 типу метод має високу чутливість – 80-90 % [14]. Перевагою методу є одномоментне сканування всього організму, а недоліками є те, що сканування проводиться через 4-6 або 24 години після введення препарату та низька анатомічна інформація зображення, що утруднює визначення локалізації виявлених патологічних вогнищ.

Роль позитронно-емісійної томографії/комп'ютерної томографії (ПЕТ/КТ) з глюкозою міченою фтор-18 (ФДГ) чітко не визначена. Чутливість методу коливається у широких межах 14-100 %. Застосування ПЕТ/КТ з ¹⁸F-ФДГ є ефективним у випадку атипичного карциноїду, особливо при високому індексі Ki-67 (10-20 %). У випадку типового карциноїду характерна низька метаболічна активність, тому спостерігаються псевдонегативні результати [14, 15].

Найсучаснішим методом який ефективно вирішує питання виявлення, стадіювання та оцінки ефективності лікування НЕП є ПЕТ/КТ з радіофарм препаратом ⁶⁸Ga-DOТА-октреотат. Афітність до соматостатинових рецепторів ⁶⁸Ga-DOТА-октреотату майже в 10 разів вища, порівняно з октреотидом [16]. Перевагами даного методу над Октреосканом є скорочення часу дослідження, вища афінність до рецепторів соматостатину, краща анатомічна інформативність зображення. На додаток до виявлення самої пухлини, метод дозволяє визначити рівень експресії та оцінити функціональний стан рецепторів, що необхідно для оцінки можливості проведення терапії аналогами соматостатину або пептид-рецепторної радіонуклідної терапії. Однак застосування даного методу обмежене лише у великих спеціалізованих центрах [5, 6, 7].

Лікування

Локалізовані форми. Єдиним методом радикального лікування локалізованих карциноідних пухлин легень є хірургічний. Метою хірургічного лікування є радикальне втручання (R0) та максимальне збереження паренхіми легень, що забезпечує добрий прогноз.

У дослідженні Fox M. та співавт. проаналізовано дані 3270 пацієнтів з типовим та атипичним карциноїдом легень. Так, встановлено, що найчастішими типами втручань були лобектомія (1669; 51,2 %)

та сублобарна резекція – атипична резекція або сегментектомія (784; 24,1 %), решта – 25 % складала пневмонектомія, бронхопластичні втручання та розширені резекції. У групі пацієнтів, яким виконано сублобарну резекцію, загальна 2-ох та 5-ти річна виживаність не була гіршою у порівнянні з групою, яким виконано лобектомію. Проте, підгрупа пацієнтів, яким виконувались сублобарні резекції, відрізнялась за віком (> 60 років), мали нижчу T та N – стадію [17]. У дослідженні Yendamuri S. та співавт. отримано схожі результати. Виявлено, що загальна виживаність після лобектомії з приводу типового карциноїду не є вищою, ніж після сублобарної резекції, при умові, що втручання є радикальним та виконано стадіювання [18].

Консенсус що стосується ад'ювантної хіміотерапії – відсутній [5,6,7,19]. Так, у рекомендаціях NCCN зазначається, що не потрібно проводити ад'ювантну хіміотерапію при I-II стадії типового чи атипичного карциноїду легень, проте при III стадії атипичного карциноїду можливе її проведення (цисплатин/карболатин та етапозид) незалежно від статусу лімфатичних вузлів. У випадку типового карциноїду при III стадії рекомендовано спостереження, виключення становить позитивний край резекції (R1) [19]. З іншого боку, у рекомендаціях ENETS проведення ад'ювантної хіміотерапії варто розглянути лише у випадку атипичного карциноїду з позитивними лімфатичними вузлами та не рекомендовано при типовому карциноїді [6]. Що стосується рекомендацій ESMO – ад'ювантну хіміотерапію можливо розглянути як опцію лише у випадку атипичного карциноїду з позитивними медіастинальними лімфовузлами [7]. У настановах NANETS ад'ювантна терапія не рекомендована у будь-якому випадку [5].

У пацієнтів з атипичним карциноїдом та позитивними лімфатичними вузлами застосування ад'ювантної терапії не покращувало 5-річну виживаність, яка склала 47,9 % порівняно з 67,1 %, p=0,46 для групи пацієнтів, яким вона не проводилась [20].

Оптимальним об'ємом хірургічного втручання є лобектомія, у випадку ураження крупних бронхів – можлива ізольована резекція бронха з пухлиною. Лише у рекомендаціях ENETS сегментектомія зазначена як достатній об'єм втручання, проте, не вказано гістологічний тип та розміри пухлини, при яких вона показана. У випадку низького функціонального статусу пацієнта можливим є виконання широкої атипичної резекції, проте, віддалені результати є гіршими, особливо при атипичному карциноїді.

Протягом останнього десятиліття вивчається можливість ендоскопічного видалення при локалізації карциноідних пухлин у головному та дольових бронхах. Такими способами є кріодеструкція, електроексцизія, лазерна вапоризація. Віддалені результати такого лікування є співставні з хірургічним лікуванням. Що стосується рекомендацій NCCN,

NANETS, ENETS, ESMO, та лише у ENETS, ESMO розглядається можливість застосування ендоскопічного лікування з паліативною метою [6, 7].

Місцево поширені форми. Кількість досліджень, що стосуються комбінованої терапії карциноідних пухлин IIIA/B стадії є незначною. Результатом цього є застосування мультидисциплінарного підходу. Відповідно до рекомендації NCCN, у випадку типового карциноїду IIIA/B стадії, коли хірургічне лікування неможливе або наявний позитивний край резекції, показана променева терапія з/без хіміотерапії на основі препаратів платини. Що стосується атипичних карциноідних пухлин рекомендована променева терапія з одночасною хіміотерапією на основі платини та етопозидом або без нього [19]. Хіміотерапія дає кращі результати у випадку з пухлинами з високим ступенем злоякісності та високим числом мітозів, на що вказують ретроспективні дослідження [21]. З іншого боку, ENETS рекомендує використання ад'ювантної терапії у випадку атипичного карциноїду з позитивними лімфатичними вузлами, особливо коли індекс Ki-67 високий. Що стосується пацієнтів з типовим карциноїдом, ENETS не рекомендує проводити ад'ювантну терапію після хірургічного лікування, беручи до уваги добрий прогноз після операції [6].

Застосування аналогів соматостатину. Продемонстровано, що синтетичні аналоги соматостатину у пацієнтів з НЕП чинять подвійну дію. По-перше, це контроль симптомів карциноїдного синдрому, по-друге, це антипроліферативна дія [22]. Октреотид пролонгованої дії та ланреотид продемонстрували ефективність у пацієнтів з НЕП ШКТ та підшлункової залози. Єдиним рандомізованим дослідженням, що підтверджує ефективність використання аналогів соматостатину у пацієнтів з НЕП легень, є III фаза клінічних випробувань RADIANT 2 [23]. У даному дослідженні рандомізовано 429 пацієнтів з карциноїдним синдромом, включаючи карциноїдні пухлини легень. Лікування проводилось за схемою плацебо+октреотид або еверолімус+октреотид. Медіана виживаності без прогресії становила 5,6 місяців у підгрупі пацієнтів з карциноїдними пухлинами легень, які отримували тільки октреотид.

NCCN рекомендує застосувати октреотид або ланреотид у випадку карциноїдного синдрому або при високому рівні експресії рецепторів соматостатину [19]. ENETS рекомендує застосування аналогів соматостатину у якості препаратів 1-ї лінії для пацієнтів з карциноїдним синдромом або пацієнтів з повільно прогресуючими карциноїдними пухлинами, високим ступенем експресії рецепторів соматостатину та низьким індексом Ki-67 (<10 %) [6].

Таргетна терапія. Еверолімус, (mTOR-інгібітор), дозволений для застосування у випадку високоекспресійованої нерезектабельної, місцевопо-

ширеної, метастатичної НЕП шлунково-кишкового тракту (ШКТ) та легень. Ефективність препарату продемонстровано у рандомізованих дослідженнях RADIANT-2 та RADIANT-4 [23, 24]. Препарат добре переноситься у комбінації з октреотидом пролонгованої дії. Медіана виживаності без прогресування у III фазі RADIANT-2, яке включало 44 пацієнти з НЕП легень, становила 13,6 місяців (95 % CI, 5.55-14.29); у групі еверолімусі+октреотид, порівняно з 5,6 місяцями (95 % CI, 2.79-27.76) у групі октреотид+плацебо [23]. У дослідженні RADIANT-4 рандомізовано 302 пацієнтів з НЕП ШКТ та легень, у яких була прогресія протягом останніх шести місяців на групі еверолімус або плацебо [24]. У підгрупі пацієнтів з НЕП легень (90 пацієнтів) медіана виживаності без прогресії склала 9,2 місяці у групі, що отримували еверолімус, проти 3,9 місяців у групі плацебо (HR-0,48, (95 % CI 0,35-0,67), $p < 0,00001$). Крім того, еверолімус володіє хорошим профілем безпеки. Небажані ефекти купіруються або корекцією дози або перервою у прийомі препарату. На основі результатів даних досліджень еверолімус рекомендований ENETS як препарат першої лінії у пацієнтів з метастатичними, прогресуючими карциноїдними пухлинами легень [6].

Хіміотерапія. Дані, про ефективність системної хіміотерапії у випадку карциноїдних пухлин легень є обмеженими, у більшості отримані з невеликих проспективних досліджень або ретроспективного аналізу [21, 25-27]. Для карциноїдних пухлин легень ефективність хіміотерапії є нижчою у порівнянні з низькодиференційованими НЕП легень. У трьох ретроспективних дослідженнях оцінено комбінацію цисплатини з етапозидом у 4 стадії карциноїдних пухлин легень [25-27]. Показник відповіді склав 20-25 %.

Іншим препаратом, який може бути ефективним є темозоломід. Він застосовується або у вигляді монотерапії або у комбінації з капецетабіном. У ретроспективному дослідженні, яке включало 31 пацієнта з НЕП легень, при застосуванні темозоломїду часткова відповідь відмічена у 14 % пацієнтів, стабілізація процесу – у 52 %. При аналізі підгруп пацієнтів встановлено, що показник загальної виживаності при типовому карциноїді становив 37,4 місяців, а при атипичному – 33 місяці [28].

У ретроспективному дослідженні, в яке входило 45 пацієнтів з типовим та атипичним карциноїдом легень, оцінено ефективність комбінації оксиплатини з 5-фторурацилом чи гемцитабіном [29]. У 20 % пацієнтів спостерігалась часткова відповідь, у 64 % пацієнтів – стабілізація. Медіана виживаності без прогресії та загальної виживаності 15 та 34 місяці відповідно. Достовірно різниці ефективності між двома схемами терапії не виявлено.

NCCN рекомендує використовувати системну хіміотерапію у випадку, коли інші види лікування є не-

доступними [19]. ENETS розглядає можливість застосування системної хіміотерапії у випадку швидкого прогресування захворювання, індекс Ki-67 > 15 % чи відсутності експресії рецепторів соматостатину [6].

Пептид-рецептора радіонуклідна терапія.

Пептид-рецептора радіонуклідна терапія (ПРРТ) є інноваційним методом лікування іноперабельних, метастатичних добре або помірно диференційованих НЕП [30]. ПРРТ радіофарм-препаратом лютецій-177 (¹⁷⁷Lu-DOTATATE) використовується у випадку метастатичних НЕП, що походять з середньої кишки [30, 31]. Отримані нові дані про ефективне застосування ПРРТ у випадку НЕП легень, що зумовлено високим рівнем експресії рецепторів соматостатину. В дослідженні, що охоплювало 1109 випадків НЕП різної локалізації, включаючи 84 випадки карциноїдних пухлин легень, встановлено, що морфологічна відповідь при НЕП легень виявлена у 28,6 %, а клінічна у 38,1 % пацієнтів відповідно до критеріїв RECIST [32].

ВИСНОВКИ

Карциноїдні пухлини легень відносяться до рідкісних типів новоутворень. Диференційними діагностичними критеріями для карциноїдних пухлин легень є морфологічні ознаки, а імуногістохімічні маркери носять допоміжний характер. Найефективнішим методом неінвазивної діагностики є ПЕТ/КТ з ⁶⁸Ga-DOTA-октреотат, застосування ¹⁸F-дезоксиглюкози менш ефективне, у зв'язку з низькою метаболічною активністю більшості пухлин. Хірургічне лікування є методом вибору та забезпечує добрий прогноз, 5-ти річна виживаність для типового та атипичного карциноїдів складають 90 % та 70 % відповідно. У випадку неоперабельних та метастатичних форм пухлини

варто розглянути застосування аналогів соматостатину та mTOR-інгібіторів.

Перспективи подальших досліджень. У еру персоналізованого лікування раку використання таргетних препаратів та імунотерапії призвело до вражаючих результатів. Що стосується нейроендокринних пухлин легень, то процес йде у двох напрямках – досконаліше вивчення морфологічних особливостей пухлини, з метою пошуку точок прикладання та оцінка ефективності наявних препаратів. Виявлено, що високодиференційовані НЕП є добре васкуляризованими судинами та мають високу концентрацію мікросудин на відміну від низькодиференційованих НЕП. Спираючись на цей факт проводяться оцінка ефективності препаратів, що пригнічують агніогенез, інгібіторів тирозинкінази. Іншим типом лікування є застосування імунотерапії, що безумовно ефективно при низькодиференційованих НЕП. На даний час визначається ефективність препаратів, розробляються схеми терапії. Попередні результати даних досліджень є обнадійливими.

ФІНАНСУВАННЯ ТА КОНФЛІКТ ІНТЕРЕСІВ

Автори свідомо засвідчують відсутність фактичного або потенційного конфлікту інтересів стосовно результатів цього дослідження. Всі автори гарантують, що вони не отримували жодних винагород у будь-якій формі, здатних вплинути на результати роботи.

ДОТРИМАННЯ ЕТИЧНИХ НОРМ

У дослідженні не використовувалися особисті дані, люди або тварини не залучались, робота не потребувала додаткового етичного затвердження.

REFERENCES

1. Yao, J. C., Hassan, M., Phan, A., Dagohoy, C., Leary, C., Mares, J. E., Abdalla, E. K., Fleming, J. B., Vauthey, J.-N., Rashid, A., & Evans, D. B. (2008). One hundred years after «carcinoid»: Epidemiology of and prognostic factors for neuroendocrine tumors in 35,825 cases in the United States. *Journal of Clinical Oncology*, 26(18), 3063-3072. <https://doi.org/10.1200/JCO.2007.15.4377>
2. Hendifar, A. E., Marchevsky, A. M., & Tuli, R. (2017). Neuroendocrine tumors of the lung: Current challenges and advances in the diagnosis and management of well-differentiated disease. *Journal of Thoracic Oncology*, 12(3), 425-436. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2016.11.2222>
3. Naalsund, A., Rostad, H., Strøm, E. H., Lund, M. B., & Strand, T.-E. (2011). Carcinoid lung tumors – incidence, treatment and outcomes: A population-based study. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*, 39(4), 565-569. <https://doi.org/10.1016/j.ejcts.2010.08.036>
4. Dasari, A., Shen, C., Halperin, D., Zhao, B., Zhou, S., Xu, Y., Shih, T., & Yao, J. C. (2017). Trends in the incidence, prevalence, and survival outcomes in patients with neuroendocrine tumors in the United States. *JAMA Oncology*, 3(10), 1335. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2017.0589>
5. Singh, S., Bergsland, E. K., Card, C. M., Hope, T. A., Kunz, P. L., Laidley, D. T., Lawrence, B., Leyden, S.,

- Metz, D. C., Michael, M., Modahl, L. E., Myrehaug, S., Padda, S. K., Pommier, R. F., Ramirez, R. A., Soulen, M., Strosberg, J., Sung, A., Thawer, A., ... Segelov, E. (2020). Commonwealth neuroendocrine tumour research collaboration and the north american neuroendocrine tumor society guidelines for the diagnosis and management of patients with lung neuroendocrine tumors: An international collaborative endorsement and update of the 2015 European neuroendocrine tumor society expert consensus guidelines. *Journal of Thoracic Oncology*, 15(10), 1577-1598. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2020.06.021>
6. Caplin, M. E., Baudin, E., Ferolla, P., Filosso, P., Garcia-Yuste, M., Lim, E., Oberg, K., Pelosi, G., Perren, A., Rossi, R. E., Travis, W. D., Bartsch, D., Capdevila, J., Costa, F., Cwikla, J., de Herder, W., Delle Fave, G., Eriksson, B., Falconi, M., ... Zheng-Pei, Z. (2015). Pulmonary neuroendocrine (carcinoid) tumors: European neuroendocrine tumor society expert consensus and recommendations for best practice for typical and atypical pulmonary carcinoids. *Annals of Oncology*, 26(8), 1604-1620. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdv041>
 7. Baudin, E., Caplin, M., Garcia-Carbonero, R., Fazio, N., Ferolla, P., Filosso, P. L., Frilling, A., de Herder, W. W., Hörsch, D., Knigge, U., Korse, C. M., Lim, E., Lombard-Bohas, C., Pavel, M., Scoazec, J. Y., Sundin, A., & Berruti, A. (2021). Lung and thymic carcinoids: Esmo Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up☆. *Annals of Oncology*, 32(4), 439-451. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2021.01.003>
 8. BULLETIN OF THE NATIONAL CHANCERY REGISTER OF UKRAINE. № 24.
 9. WHO classification of tumours thoracic tumours. (2021). International Agency for Research on Cancer.
 10. Travis, W. D., Brambilla, E., & Burke, A. (2015). WHO classification of Tumours of the lung, pleura, Thymus and heart. IARC.
 11. Travis, W. D. (2004). Pathology and genetics of tumours of the lung, pleura, Thymus and heart. IARC Press.
 12. Travis, W. D. (2014). Pathology and diagnosis of neuroendocrine tumors. *Thoracic Surgery Clinics*, 24(3), 257-266. <https://doi.org/10.1016/j.thorsurg.2014.04.001>
 13. Walts, A. E., Ines, D., & Marchevsky, A. M. (2012). Limited role of Ki-67 proliferative index in predicting overall short-term survival in patients with typical and atypical pulmonary carcinoid tumors. *Modern Pathology*, 25(9), 1258-1264. <https://doi.org/10.1038/modpathol.2012.81>
 14. Öberg, K., & Sundin, A. (2016). Imaging of neuroendocrine tumors. *Imaging in Endocrine Disorders*, 142-151. <https://doi.org/10.1159/000442331>
 15. Tatci, E., Ozmen, O., Gokcek, A., Biner, I., Ozaydin, E., Kaya, S., & Arslan, N. (2014). 18F-FDG PET/CT rarely provides additional information other than primary tumor detection in patients with pulmonary carcinoid tumors. *Annals of Thoracic Medicine*, 9(4), 227. <https://doi.org/10.4103/1817-1737.140134>
 16. Haug, A. R., Cindea-Drimus, R., Auernhammer, C. J., Reincke, M., Wängler, B., Uebles, C., Schmidt, G. P., Göke, B., Bartenstein, P., & Hacker, M. (2012). The role of 68-Ga-DOTATATE PET/CT in suspected neuroendocrine tumors. *Journal of Nuclear Medicine*, 53(11), 1686-1692. <https://doi.org/10.2967/jnumed.111.101675>
 17. Fox, M., Van Berkel, V., Bousamra, M., Sloan, S., & Martin, R. C. G. (2013). Surgical management of pulmonary carcinoid tumors: Sublobar resection versus lobectomy. *The American Journal of Surgery*, 205(2), 200-208. <https://doi.org/10.1016/j.amjsurg.2012.05.008>
 18. Yendamuri, S., Gold, D., Jayaprakash, V., Dexter, E., Nwogu, C., & Demmy, T. (2011a). Is sublobar resection sufficient for carcinoid tumors? *The Annals of Thoracic Surgery*, 92(5), 1774-1779. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2010.08.080>
 19. Shah MH; Goldner WS; Benson AB; Bergsland E; Blaszkowsky LS; Brock P; Chan J; Das S; Dickson PV; Fanta P; Giordano T; Halfdanarson TR; Halperin D; He J; Heaney A; Heslin MJ; Kandeel F; Kardan A; Khan SA; Kuvshinoff BW; Lieu C; Miller K; Pillarisetty VG; Reidy D; Salgado SA; Shahe. (n.d.). Neuroendocrine and adrenal tumors, version 2.2021, NCCN clinical practice guidelines in oncology. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network: JNCCN*. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34340212/>
 20. Anderson, K. L., Mulvihill, M. S., Speicher, P. J., Yerokun, B. A., Gulack, B. C., Nussbaum, D. P., Harpole, D. H., D'Amico, T. A., Berry, M. F., & Hartwig, M. G. (2017). Adjuvant chemotherapy does not confer superior survival in patients with atypical carcinoid tumors. *The Annals of Thoracic Surgery*, 104(4), 1221-1230. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2017.05.011>
 21. Chong, C. R., Wirth, L. J., Nishino, M., Chen, A. B., Sholl, L. M., Kulke, M. H., McNamee, C. J., Jänne, P. A., & Johnson, B. E. (2014). Chemotherapy for locally advanced and metastatic pulmonary carcinoid tumors. *Lung Cancer*, 86(2), 241-246. <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2014.08.012>
 22. Sullivan, I., Le Teuff, G., Guigay, J., Caramella, C., Berdelou, A., Leboulleux, S., Déandréis, D., Hadoux, J., Ducreux, M., Duvillard, P., Adam, J., Scoazec, J.-Y., Baudin, E., & Planchard, D. (2017). Antitumour activity of somatostatin analogues in sporadic, progressive, metastatic pulmonary

- carcinoids. *European Journal of Cancer*, 75, 259-267. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2016.11.034>
23. Pavel, M. E., Hainsworth, J. D., Baudin, E., Peeters, M., Hörsch, D., Winkler, R. E., Klimovsky, J., Lebwohl, D., Jehl, V., Wolin, E. M., Öberg, K., Van Cutsem, E., & Yao, J. C. (2011). Everolimus plus octreotide long-acting repeatable for the treatment of advanced neuroendocrine tumours associated with carcinoid syndrome (radiant-2): A randomised, placebo-controlled, phase 3 study. *The Lancet*, 378(9808), 2005-2012. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(11\)61742-x](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(11)61742-x)
24. Yao, J. C., Fazio, N., Singh, S., Buzzoni, R., Carnaghi, C., Wolin, E., Tomasek, J., Raderer, M., Lahner, H., Voi, M., Pacaud, L. B., Rouyrre, N., Sachs, C., Valle, J. W., Fave, G. D., Van Cutsem, E., Tesselaar, M., Shimada, Y., Oh, D.-Y., ... Pavel, M. E. (2016). 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. *The Lancet*, 387(10022), 968-977. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(15\)00817-x](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(15)00817-x)
25. Wirth, L. J., Carter, M. R., Jänne, P. A., & Johnson, B. E. (2004). Outcome of patients with pulmonary carcinoid tumors receiving chemotherapy or chemoradiotherapy. *Lung Cancer*, 44(2), 213-220. <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2003.11.016>
26. Forde, P. M., Hooker, C. M., Boikos, S. A., Petrini, I., Giaccone, G., Rudin, C. M., Yang, S. C., Illei, P. B., Hann, C. L., Ettinger, D. S., Brahmer, J. R., & Kelly, R. J. (2014). Systemic therapy, clinical outcomes, and overall survival in locally advanced or metastatic pulmonary carcinoid: A brief report. *Journal of Thoracic Oncology*, 9(3), 414-418. <https://doi.org/10.1097/jto.0000000000000065>
27. Granberg, D., Eriksson, B., Wilander, E., Grimfjård, P., Fjällskog, M.-L., Öberg, K., & Skogseid, B. (2001). Experience in treatment of metastatic pulmonary carcinoid tumors. *Annals of Oncology*, 12(10), 1383-1391. <https://doi.org/10.1023/a:1012569909313>
28. Crona, J., Fanola, I., Lindholm, D. P., Antonodimitrakakis, P., Öberg, K., Eriksson, B., & Granberg, D. (2013). Effect of temozolomide in patients with metastatic bronchial carcinoids. *Neuroendocrinology*, 98(2), 151-155. <https://doi.org/10.1159/000354760>
29. Walter, T., Planchard, D., Bouledrak, K., Scoazec, J. Y., Souquet, P. J., Dussol, A. S., Guigay, J., Hervieu, V., Berdelou, A., Ducreux, M., Arpin, D., Lombard-Bohas, C., & Baudin, E. (2016). Evaluation of the combination of Oxaliplatin and 5-fluorouracil or gemcitabine in patients with sporadic metastatic pulmonary carcinoid tumors. *Lung Cancer*, 96, 68-73. <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2016.03.018>
30. Strosberg, J., El-Haddad, G., Wolin, E., Hendifar, A., Yao, J., Chasen, B., Mitra, E., Kunz, P. L., Kulke, M. H., Jacene, H., Bushnell, D., O'Dorisio, T. M., Baum, R. P., Kulkarni, H. R., Caplin, M., Lebtahi, R., Hobday, T., Delpassand, E., Van Cutsem, E., ... Krenning, E. (2017). Phase 3 trial of 177lu-dotatate for midgut neuroendocrine tumors. *New England Journal of Medicine*, 376(2), 125-135. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1607427>
31. Brabander, T., van der Zwan, W. A., Teunissen, J. J. M., Kam, B. L. R., Feelders, R. A., de Herder, W. W., van Eijck, C. H. J., Franssen, G. J. H., Krenning, E. P., & Kwekkeboom, D. J. (2017). Long-term efficacy, survival, and safety of [177lu-dota0, tyr3]octreotate in patients with gastroenteropancreatic and bronchial neuroendocrine tumors. *Clinical Cancer Research*, 23(16), 4617-4624. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.ccr-16-2743>
32. Mariniello, A., Bodei, L., Tinelli, C., Baio, S. M., Gilardi, L., Colandrea, M., Papi, S., Valmadre, G., Fazio, N., Galetta, D., Paganelli, G., & Grana, C. M. (2015). Long-term results of PRRT in advanced bronchopulmonary carcinoid. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, 43(3), 441-452. <https://doi.org/10.1007/s00259-015-3190-7>

Summary

MODERN ASPECTS OF CARCINOID BRONCHOPULMONARY TUMOURS DIAGNOSIS AND TREATMENT

Ivan Z. Vytvytskyi², Mamed M. Bagirov¹, Vadym G. Getman¹, Arkadii G. Vysotskyi¹

1 – Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine

2 – Kyiv City Clinical Hospital No. 17, Kyiv, Ukraine

Introduction. Neuroendocrine tumors (NET) of the lung represent a heterogeneous group of malignancies, that include typical, atypical carcinoid, large cell lung cancer and small cell lung cancer. There has been an uptrend in the incidence of lung NETs during past decades. However, bronchopulmonary carcinoids are a rare group of tumors. Given the paucity of incidence, rational diagnosis and treatment is challenging. This paper provides an overview of the issue of diagnosis and treatment of lung carcinoid tumors.

Aim. To highlight the management of bronchopulmonary carcinoid based on guidelines and clinical studies.

Materials and methods. The search and selection of publications, systematic reviews and guidelines were performed using the PubMed and Google Scholar databases.

Results. The search yielded a significant number of publications, but the studies are mostly retrospective and cohort. Randomized trials concern the problem of treatment of metastatic carcinoid tumors. Recommendations of diagnostic and treatment are presented by guidelines – NCCN, NANETS, ENETS, ESMO. Surgical resection is the standard of care for early-stage lung carcinoids, in advanced case decisions are made using a multidisciplinary approach. We also discuss the management of metastatic lung NETs.

Conclusions. Carcinoid lung tumors are rare types of neoplasms. Differential criteria for carcinoid lung tumors are morphological features, and immunohistochemical markers have additional role. The most effective method of non-invasive diagnosis is PET/CT with ⁶⁸Ga-DOTA-octreotate, the use of ¹⁸F-deoxyglucose is less effective due to the low metabolic activity of most tumors. Surgical resection is the method of choice and provides a good prognosis, with 5-year survival for typical and atypical carcinoids being 90 % and 70 %, respectively. In the case of advanced tumors and distant metastasis of the tumor, it is worth considering the use of somatostatin analogs and mTOR inhibitors.

Keywords: lung carcinoid, neuroendocrine tumors, diagnosis, treatment, guidelines