

ГЛАВА 4. НЕЙРОЭНДОКРИННЫЕ ОПУХОЛИ ЛЕГКИХ

К.И. Колбанов, Г.А. Франк

CHAPTER 4. LUNG NEUROENDOCRINE TUMORS

Konstantin I. Kolbanov, Georgiy A. Frank

Нейроэндокринные опухоли легких (НЭОЛ) образуют относительно редкую и гетерогенную группу новообразований. К ним относят эпителиальные новообразования, которые происходят из клеток диффузной нейроэндокринной системы органов дыхания, способных продуцировать пептидные гормоны и биологически активные амины. Все нейроэндокринные опухоли, согласно современным представлениям, обладают злокачественным потенциалом, но различные их типы могут значительно отличаться друг от друга биологическими особенностями и прогнозом.

Повышенный интерес клиницистов, морфологов и диагностов к данной группе неоплазии обусловлен значительно редкой частотой встречаемости таких опухолей среди злокачественных новообразований легких. Продолжаются дебаты об их клинико-морфологической характеристике, особенностях биологического поведения, различным подходами к лечению больных и вариабельностью прогноза.

Эпидемиология и классификация

НЭОЛ возникают из клеток слизистой оболочки бронхов, известных как светлые энтерохромаффинные клетки, или клетки Кульчицкого, которые являются частью диффузной нейроэндокринной системы организма (по Фейртеру). Эти специализированные клетки способны продуцировать биоактивные амины, такие как адренокортикотропный гормон (АКТГ), серотонин, вазопрессин и др., которые обуславливают возможный карциноидный синдром [1].

Предшественником этих опухолей считается диффузная идиопатическая гиперплазия нейроэндокринных клеток, которая развивается в виде множественных очагов пролиферирующих клеток в стенке бронхола. Сюда же относят т. н. опухольки и микрокарциноиды легких. Такие новообразования выявляются случайно в ходе прижизненных или аутопсийных исследований. Как правило, они не сопровождаются паранеопластическим синдромом и потому существенного клинического значения не имеют, если не переходят в нейроэндокринную опухоль с наличием карциноидного синдрома. В целом на долю нейроэндокринных опухолей приходится 0,5–2,0% всех злокачественных новообразований

взрослого населения [2]. НЭОЛ составляют 20–25% всех инвазивных злокачественных новообразований данной локализации, остальные 75% представлены немелкоклеточными формами рака.

Согласно Международной гистологической классификации злокачественных новообразований, принятой Всемирной организацией здравоохранения в 2021 г., выделяют 2 основные подгруппы нейроэндокринных эпителиальных неоплазий легкого: нейроэндокринные опухоли и нейроэндокринные карциномы (рак) [3]. Согласно существующей терминологии, к нейроэндокринным опухолям относят типичные и атипичные карциноиды, а к нейроэндокринному раку – мелкоклеточный и крупноклеточный нейроэндокринный рак с его подтипами (табл. 1).

Следует отметить, что на сегодняшний день с учетом гистологической градации нейроэндокринных новообразований легкого к опухолям высокой степени злокачественности (G3) относят мелкоклеточный и нейроэндокринный крупноклеточный рак, а к низкой степени злокачественности – типичный (G1) и атипичный (G2) карциноид. Ключевые гистологические различия между вышеуказанными вариантами нейроэндокринных неоплазий сводятся к выявлению числа митозов, очагов некроза, а иммуногистохимические – уровню белка пролиферативной активности Ki-67 [4].

В РФ отсутствуют общие статистические данные о частоте нейроэндокринных опухолей вообще и дыхательной системы в частности. Всеобъемлющим источником популяционной информации по нейроэндокринным опухолям начиная с 1973 г. является Программа Национального института рака США по эпиднадзору, эпидемиологии и конечным результатам (*Surveillance, Epidemiology, and End Results – SEER*) [5]. Согласно исследованию *A. Dasari et al.*, к 2012 г. 1-е место по локализации НЭО занимает прямая кишка. На следующих, одинаково высоких позициях находятся легкие (бронхи) и тонкая кишка [6]. Анализ базы данных по НЭОЛ показал тенденции к росту частоты крупноклеточного нейроэндокринного рака (КНЭРЛ) и атипичного карциноида (АТК) в 2000–2015 гг., а типичного карциноида (ТК) и мелкоклеточного рака легкого (МРЛ) – в 1988–2015 гг. Среди 124 969 пациентов с НЭОЛ, зарегистри-

Таблица 1. Морфологические типы нейроэндокринных новообразований легких

	Морфологический тип опухоли	Код по МКБ-0
1	Нейроэндокринная опухоль (<i>neuroendocrine tumors</i>)	
1.1	Карциноидная опухоль (<i>carcinoid tumor, NOS / neuroendocrine tumor, NOS</i>)	
1.1.1	Типичный карциноид (<i>typical carcinoid / neuroendocrine tumor, grade 1</i>)	8240/3
1.1.2	Атипичный карциноид (<i>atypical carcinoid / neuroendocrine tumor, grade 2</i>)	8249/3
2	Нейроэндокринная карцинома (<i>neuroendocrine carcinomas</i>)	
2.1	Мелкоклеточный рак (<i>small cell carcinoma</i>)	8041/3
2.1.1	Комбинированный мелкоклеточный рак (<i>combined small cell carcinoma</i>)	8045/3
2.2	Крупноклеточный нейроэндокринный рак (<i>large cell neuroendocrine carcinoma</i>)	8013/3
2.2.1	Комбинированный крупноклеточный нейроэндокринный рак (<i>combined large cell neuroendocrine carcinoma</i>)	8013/3

Примечание: МКБ-0 – Международная классификация онкологических заболеваний.

стрированных в SEER на МРЛ приходится 83%, ТК – 6%, КНЭРЛ – 3% и АТК – 0,5%, при этом 7% новообразований представлены смешанными морфологическими типами с наличием нейроэндокринного компонента [7]. Некоторые исследователи отмечают динамику снижения заболеваемости МРЛ, что может быть обусловлено несколькими факторами: сокращением общего числа курильщиков, изменением состава сигарет, использованием фильтров, а также снижением профессиональных рисков [8].

Аналогично немелкоклеточному раку легких (НМРЛ) к НЭОЛ применима клинично-анатомическая классификация, подразделяющая их на центральные и периферические и классификация по системе TNM (*Tumor, Node, Metastasis* – опухоль, узел, метастазы) с определением стадии болезни (см. главу 2 «Рак легкого» данного раздела).

Карциноид – редкая злокачественная нейроэндокринная опухоль, встречается у 3–5% больных, оперированных по поводу новообразований легкого [9]. Доля карциноида от общего числа нейроэндокринных неоплазий легкого не превышает 12% [10]. Скорректированный по возрасту уровень заболеваемости в США и в странах Европы колеблется в пределах 0,2–2,0 : 100 000 населения. За последние 30 лет наблюдается рост заболеваемости, однако показатель может иметь относительное значение, что связано с повышением уровня знаний в области данной патологии и осведомленности врачей, с более широким использованием иммуногистохимических (ИГХ) исследований при морфологической диагностике злокачественных опухолей легкого [11].

В развитии карциноида не было выявлено четкой взаимосвязи с курением или вдыханием известных канцерогенных веществ, как в случае рака легкого [12]. Однако некоторые исследователи сообщают о возможном негативном влиянии асбестовой пыли у больных с диагностированной карциноидной опухолью, работающих на вредном производстве [13]. В отличие от рака легкого, карциноид одинаково часто встречается у мужчин и женщин, средний возраст которых составляет 45 лет. Следует отме-

тить, что АТК характерен для лиц старшего возраста (55–65 лет) [9, 14, 15].

Учитывая разницу биологического потенциала опухолевых клеток, имеется закономерность в выявлении более распространенных стадий при АТК по отношению к ТК, хотя в целом генерализованные формы встречаются относительно редко: в 20 и 9% случаев соответственно. ТК у 74% больных диагностирую на ранних стадиях, без поражения регионарных лимфатических узлов, при АТК данный показатель снижается до 47% [7].

Мелкоклеточный рак легкого (МРЛ) представляет собой высокозлокачественную нейроэндокринную неоплазию. По отношению к другим морфологическим типам рака легкого его доля составляет 15–20% [9]. МРЛ относится к видам рака, наиболее сильно связанных эпидемиологически с употреблением табака, и его распространенность, как правило, отражает распространенность курения с запаздыванием ~ 30 лет [16]. Лишь 2% больных МРЛ никогда не курили или в течение всей жизни выкурили < 100 сигарет [17]. В ранее проведенных исследованиях получены ограниченные доказательства того, что у некурящих людей данный морфологический тип рака развивается под негативным влиянием загрязнения воздуха [18] и воздействием радона [19]. Также не исключается роль генетических факторов в предрасположенности к МРЛ [20].

Следует отметить, что на долю комбинированного МРЛ (наличие структур НМРЛ в строении опухоли) приходится 5–20% общего числа случаев развития данного морфологического типа [21, 22]. По данным отдельных исследований, у 28% больных МРЛ после хирургического лечения диагностируют комбинированный тип, при этом в 16% случаев немелкоклеточный компонент представлен крупноклеточным раком [23, 24].

Существенных различий заболеваемости МРЛ в зависимости от пола не выявлено. Однако у женщин злокачественные опухоли легких встречаются в целом реже, чем у мужчин. Говоря о распространенности болезни, следует отметить низкую

встречаемость т. н. локализованных стадий (T1-2N0M0) по отношению к локо-регионарным (T3-4N0M0, N2, N3) и генерализованным (M1) процессам: 6, 23 и 71% соответственно [7].

МРЛ часто ассоциируется с паранеопластическими синдромами [25]. К наиболее частым относят синдром аномальной секреции антидиуретического гормона, синдром Кушинга и вызванные аутоантителами паранеопластические неврологические синдромы, включая синдром Ламберта—Итона, энцефаломиелит и синдром сенсорной невропатии.

Крупноклеточный нейроэндокринный рак легких (КНЭРЛ) является редким подтипом злокачественной опухоли легких. Его не стоит путать с морфологическим подтипом НМРЛ — крупноклеточным раком (*large cell carcinoma*), имеющим морфологический код 8012/3 по Международной классификации онкологических заболеваний. КНЭРЛ происходит из аргирофильных клеток в легких и имеет морфологические и дифференцировочные характеристики нейроэндокринной карциномы [26, 27], а по своему биологическому поведению аналогичен МРЛ [28]. По данным исследований, на долю КНЭРЛ приходится 0,3–3,0% злокачественных новообразований легких и 2,1–3,5% случаев среди больных, оперированных по поводу рака [29, 30].

Сведения об эпидемиологии КНЭРЛ единичны в научных публикациях. Так, *L. Yang et al.* обобщили данные специальной литературы за 2003–2016 гг., что позволило охарактеризовать клинические особенности заболевания. В целом проанализированы случаи 726 пациентов 35–89 лет; хотя средний возраст составил 64 года, большинство больных были пожилыми. При уточнении полового состава заболевших выявлено преобладание мужчин (78,6%). Несмотря на общепринятое мнение о КНЭРЛ как агрессивном подтипе злокачественной опухоли легких, у 74% пациентов диагностированы I–II стадии заболевания [31]. Другие исследователи сообщают о более низких аналогичных показателях — 46% [7]. Как и при других морфологических подтипах рака легкого, 93% пациентов КНЭРЛ имеют анамнез курения, при этом существенная часть из них — заядлые курильщики [32, 33].

Клиническая симптоматика

У 23% больных при центральной форме карциноида течение бессимптомное [34]. Многие пациенты годами наблюдаются по поводу рецидивов пневмонии. Интенсивность и выраженность кашля, лихорадки, боли в грудной клетке, одышки зависят от уровня поражения бронха и степени нарушения вентиляции в соответствующих отделах легкого. При медленном росте карциноида вентиляционные нарушения нарастают постепенно, что не приводит к резкой декомпенсации дыхания. Однако некоторые пациенты предъявляют жалобы на приступы одышки, напоминающие бронхиальную астму [35–37] и обусловленные, по всей видимости, кла-

панным механизмом обтурации бронха. Нередко в ателектазированной части легкого развиваются бронхоэктазы, пневмофиброз, пневмония, абсцесс, что приводит к функциональной недостаточности.

Несмотря на секрецию нейроэндокринной опухолью гормонов и биологически активных веществ, карциноидный синдром (КС) при бронхолегочной локализации карциноида наблюдается редко (1,5–5,0% случаев) и чаще связан с проявлением генерализации опухолевого процесса [38]. Пациенты могут предъявлять жалобы на периодические приступы жара, чувство прилива крови к голове, шее и верхним конечностям, бронхоспазм, диаррею, дерматоз, психические расстройства. К основным симптомами КС также относят гипотензию, тахикардию, телеангиоэктазии, фиброз брыжейки и забрюшинного пространства, а также карциноидную болезнь сердца [39]. Акромегалия и синдром Кушинга отмечены лишь у 2% больных карциноидом легкого [40]. Нередки случаи проявления гиперкортицизма, что связано с продукцией АКТГ [41]. Несмотря на яркую клиническую картину и быстрое прогрессирование симптомов АКТГ-эктопированного синдрома, диагностика очага порой затруднена из-за малого размера новообразования (рис. 1).

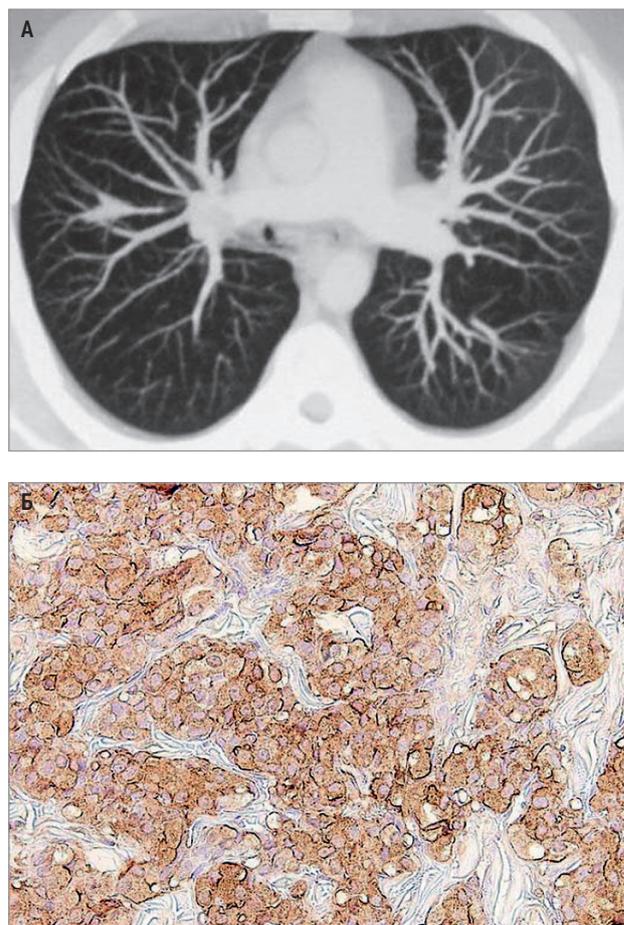


Рис. 1. Периферический атипичный карциноид верхней доли правого легкого: А – компьютерная томография; Б – микрофото иммуногистохимического исследования; положительная экспрессия адренокортикотропного гормона в клетках опухоли

Клиническая симптоматика при МРЛ не патогномична по отношению к проявлению рака легкого в целом. Имеются разрозненные данные о большей частоте паранеопластических синдромов, чем при НМРЛ [42].

КНЭРЛ у большинства пациентов может протекать бессимптомно; при распространенных стадиях болезни, припоражении бронхов развиваются боль в грудной клетке, кашель, кровохарканье и другие симптомы, в то время как ночная потливость, обструктивная пневмония и паранеопластический синдром встречаются редко [43, 44].

Диагностика

Основными методами диагностики НЭОЛ служат рентгенологическое, эндоскопическое и морфологическое исследования. Отсутствуют принципиальные различия в том, что касается алгоритма диагностики, определения локализации и стадии опухолевого процесса при других неоплазиях легких.

Опухоль-ассоциированные маркеры

В качестве опухолевого биохимического маркера при карциноидной опухоли может использоваться определение уровня нейронспецифической енолазы (NSE) [45]. За счет повышения содержания серотонина в крови и его метаболита (5-оксииндолуксусной кислоты) в моче с целью дифференциальной диагностики можно использовать соответствующие лабораторные анализы и реакции, однако значения показателей чаще всего не повышены. Прогастрин-рилизинг-фактор (ProGRP) является более часто исследуемым маркером при МРЛ, его чувствительность находится в диапазоне 47–86%, а специфичность превышает 90% [46, 47].

В работе, в которой изучался уровень хромогранина А (CgA) и NSE при МРЛ, чувствительность к CgA оказалась выше, чем к NSE (61 и 57% соответственно) [48]. В более позднем исследовании определяли чувствительность, специфичность, отрицательную и положительную прогностическую ценность маркеров ProGRP, NSE, CgA, полученных из образцов периферической венозной крови у пациентов с НЭОЛ, мелкоклеточными типами рака, доброкачественными опухолями и у практически здоровых людей. Было установлено, что маркер ProGRP позволяет дифференцировать нейроэндокринные новообразования [49].

Рентгенография органов грудной клетки

При центральном карциноиде, в зависимости от уровня и характера поражения бронха, при рентгенографии выявляют нарушения бронхиальной проходимости (гиповентиляцию, ателектаз) соответствующих отделов легкого. На томограммах у $1/2$ больных определяют типичную картину «аденомы» бронха: экзофитное образование с гладкой и четко очерченной поверхностью, широким основанием прилежащее к стенке бронха и частично или полностью

обтурирующее его просвет. У $1/3$ больных выявляют культю бронха с вогнутой линией обрыва, выпуклостью в сторону главного бронха. Соответствующие отделы легкого уменьшены в объеме, а при ателектазе всего легкого наблюдается смещение средостения в сторону пораженного легкого.

Рентгенологические признаки периферического ТК аналогичны таковым при доброкачественной опухоли (четкие, ровные контуры), а семиотика АТК мало отличается от рака (рис. 2). Для карциноида характерен медленный рост узла, у большинства обследованных отсутствуют признаки увеличения внутригрудных лимфатических узлов.

Рентгенологическая картина КНЭРЛ и МРЛ не имеет семиотических признаков, позволяющих

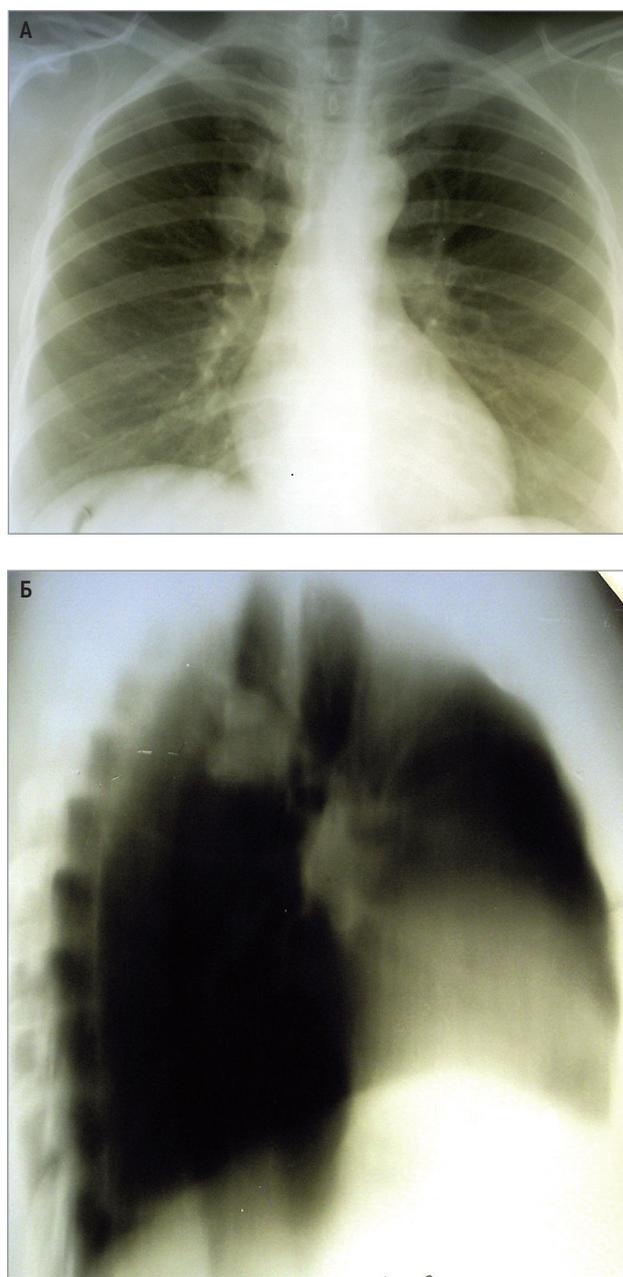


Рис. 2. Умеренно дифференцированный атипичный периферический карциноид верхней доли правого легкого: А – прямая проекция; Б – боковая проекция. Рентгенограмма

отличить эти морфологические типы от рака легкого в целом. При МРЛ нередко визуализируется небольшая периферическая опухоль в паренхиме легкого, при этом может быть выявлено массивное поражение внутригрудных лимфатических узлов, что порой проявляется существенным расширением тени средостения на рентгенограммах. Однако подобная картина может иметь место и при лимфопролиферативных заболеваниях с поражением медиастинальных лимфатических узлов.

Компьютерная томография органов грудной клетки

При компьютерной томографии (КТ) органов грудной клетки (ОГК) карциноидные опухоли имеют высокую интенсивность сигнала и редко — признаки кальцификации в структуре периферического

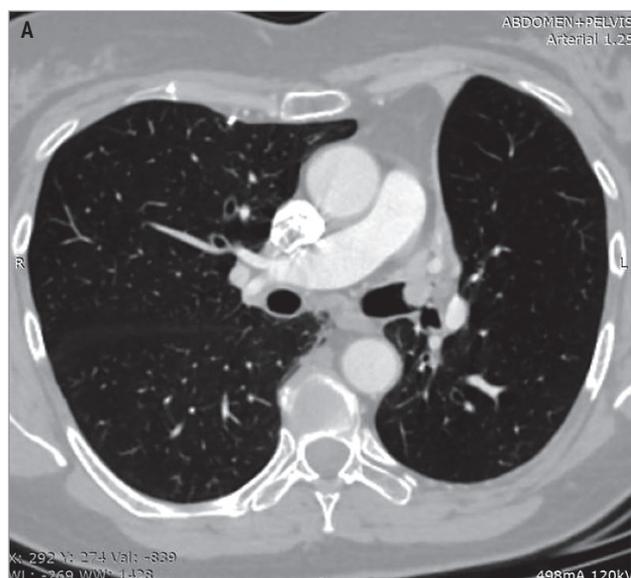


Рис. 3. Типичный карциноид левого верхнедолевого бронха: А — аксиальная проекция; Б — сагиттальная реконструкция. Компьютерная томография

узла [50]. Для типичного центрального карциноида характерны ровные, четкие контуры узла в просвете бронха [51, 52], чаще при отсутствии утолщения стенки бронха и перибронхиальных тканей (рис. 3). При полной обтурации просвета бронха отмечается уменьшение объема соответствующей части легочной ткани, порой со смещением средостения (рис. 4). При несоответствии размеров опухолевого узла, выявляемого в области корня легкого на рентгенограммах, и эндобронхиальных изменений при фибробронхоскопии (ФБС) решающим в определении распространенности первичной опухоли и состояния лимфатических узлов является КТ с внутривенным контрастированием, которая позволяет выявить перибронхиальный компонент, а также дифференцировать опухоль и внутрилегочные лимфатические узлы от ателектазированной части легкого. Периферический карциноид, как правило, имеет однородную округлую тень в глубине паренхимы легкого [9, 53].

При периферическом карциноиде опухоль небольших размеров имеет округлую или овоидную форму с ровными, четко очерченными контурами [52, 54]. Нередко в структуре определяются очаги большей плотности, расположенные хаотично или в центре узла. В случае АТК при малых темпах роста возможна нечеткость контуров (рис. 5). За счет богатой васкуляризации карциноида изменения в паренхиме легкого могут имитировать артериовенозную аневризму (рис. 6), но чаще даже контрастное исследование не позволяет дифференцировать его от другой злокачественной опухоли.

В исследовании *Т.Р. Алексеевой и др.* изучена КТ-семиотика карциноидных опухолей легкого с учетом характера роста относительно стенки бронха и морфологического подтипа [55]. Установлено, что эндобронхиальный рост опухоли наблюдается у 67,5% больных с ТК, при этом в 74,1% наблюдений свободный край опухоли был больше ее основания

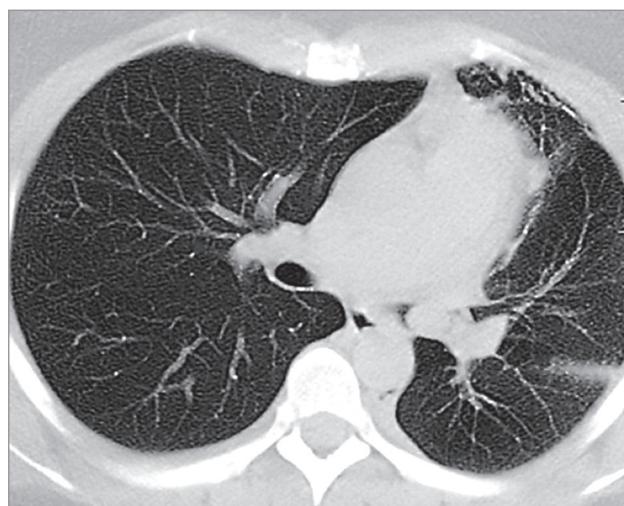


Рис. 4. Типичный карциноид дистальной трети левого главного бронха; уменьшение объема левого легкого; смещение средостения влево. Компьютерная томография

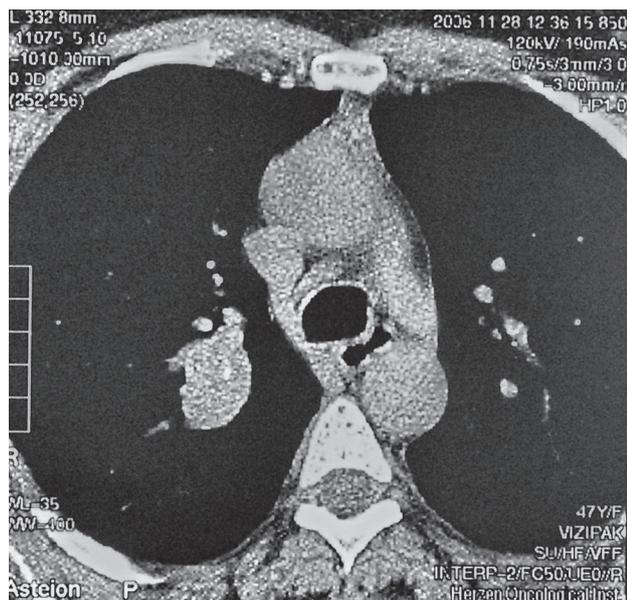


Рис. 5. Периферический атипичный карциноид верхней доли правого легкого. Компьютерная томография

и в 40,7% случаев перекрывал основание частично, а в 33,3% – полностью. Экзобронхиальный тип роста выявлен у 17,5% пациентов с ТК, внутрибронхиальная часть опухоли имела гладкую, четко очерченную поверхность. В 15,0% случаев определялись неравномерное сужение просвета бронха и утолщение

его стенок. Иная картина наблюдалась при АТК. В частности, сужение просвета бронха установлено у 31,8% больных: неравномерное утолщение стенок бронха – в 9,1% случаев, конусовидное сужение – в 45,5%. Следует отметить, что при обтурации просвета бронха у 13,6% больных АТК прорастал его стенку и распространялся в окружающую легочную ткань. В целом при центральных карциноидах нарушение бронхиальной проходимости выявлено в 48,4% наблюдений: гиповентиляция в 27,4%, ателектаз – в 21,0%, воспаление в гиповентилизованной доле – в 22,6%. Установлено, что характерными рентгенологическими признаками типичных периферических карциноидов являются небольшие размеры выявленных очагов (до 3,0 см в диаметре), что наблюдалось в 75,1% случаев. Подтверждена встречаемость округлой формы образования у 60,7%, овальной – у 32,2% больных, при этом структура чаще была однородной (78,6%), однако имелись случаи с мелкими известковыми включениями (7,1%) при неоднородности узла. Периферический АТК в 25% наблюдений имел четкие, но неровные контуры, при этом поверхность узла была бугристой (мелкобугристой в 17,8% случаев, крупнобугристой – в 57,2%) с редкими короткими тяжами по периферии [55]. Давно замечено, что центральные карциноиды могут иметь вид айсберга или песочных часов, когда объем внутрилегочной части опухоли превышает его внутрипросветную часть.

Выявление при КТ ОГК увеличенных средостенных лимфатических узлов более характерно для АТК (рис. 7), которому присуще относительно агрессивное течение, однако при воспалительных явлениях в ателектазе лимфаденопатия нередко имеет и неопухолевый генез [56]. Поражение средостения в виде многочисленных увеличенных лимфоузлов в дифференциальном диагностическом ряду сопоставимо с лимфомой. В ряде случаев МРЛ рентгенологически проявляется зонами некроза в опухоли, инфильтрацией верхней полой вены или ее обструкцией,

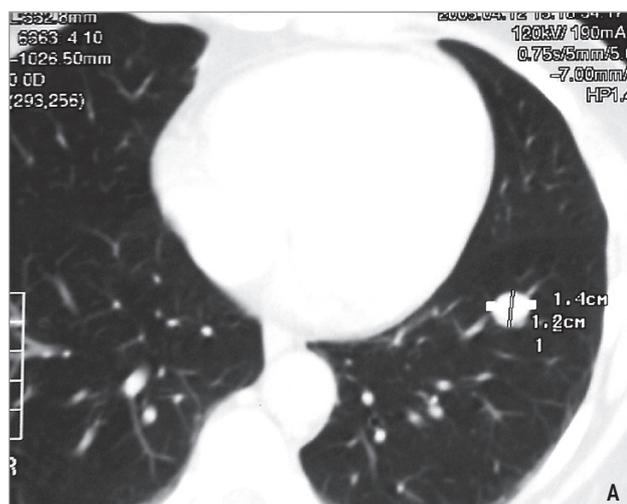
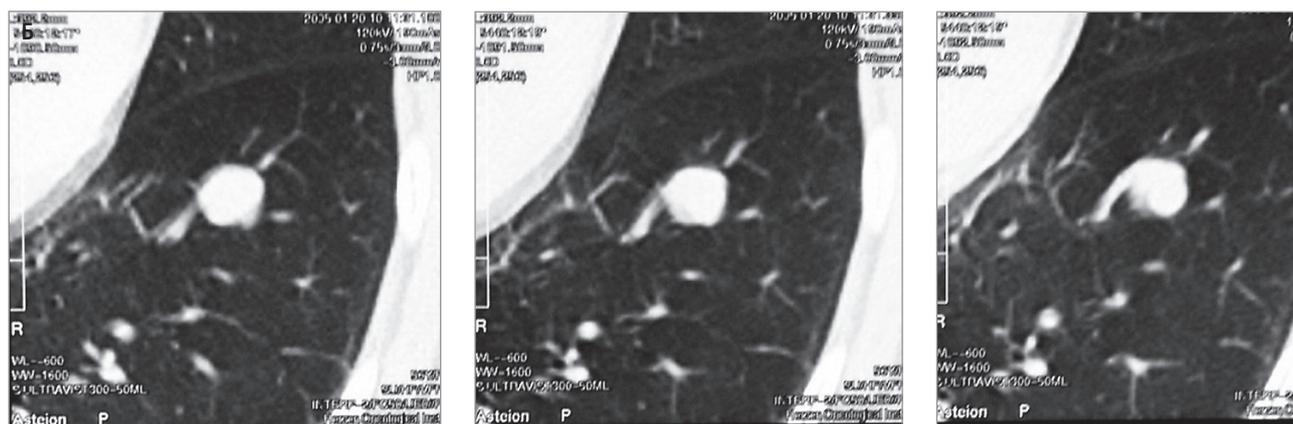


Рис. 6. Периферический типичный карциноид нижней доли левого легкого: А – стандартный режим; Б – болюсное контрастное усиление; интенсивное накопление контраста и крупный «питающий» сосуд, расцененные как аневризма. Компьютерная томография



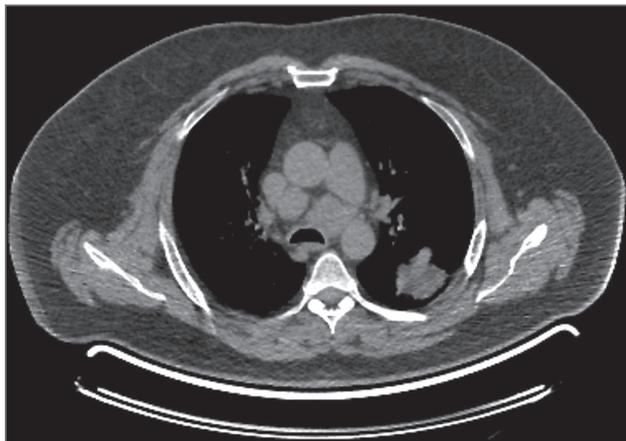


Рис. 7. Периферический рак верхней доли левого легкого с поражением средостенных ипсилатеральных лимфатических узлов субаортальной зоны. Компьютерная томография в мягкотканном окне

нередко сопровождается паранеопластическим синдромом [57].

Для ТК и АТК, в отличие от нейроэндокринных карцином легкого, не характерны признаки инвазии сосудов, поэтому КТ-картина чаще всего представлена интимным прилежанием или циркулярным окружением сосуда без сужения и деформации его контуров [58].

При МРЛ большинство очагов имеют характерные для злокачественных образований спикурообразные, нечеткие и неровные контуры, а окружающая паренхима либо ателектазирована, либо уплотнена по типу пневмонита.

КНЭРЛ, по данным литературы, представляет собой крупное периферическое объемное образование, размерами от 13 до 92 мм. По рентгенологической семиотике образование неотлично от других типов рака легкого, обычно имеет бугристые контуры, нежели спикурообразные. Контрастное усиление КНЭРЛ дает варибельность характеристик. Для данного морфологического типа, так же как для МРЛ, характерен некроз, поэтому при контрастном усилении структура опухоли может быть неоднородна, а контрастирование определяется по периферии [58–61].

Позитронно-эмиссионная томография

Позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) — диагностический метод ядерной медицины. В его основе лежит возможность отслеживать распределение в организме биологически активных соединений, меченных позитрон-излучающими радиоизотопами, при помощи специального детектирующего оборудования (ПЭТ-сканера). Для диагностики рака обычно используют глюкозу, меченную атомом радиоактивного фтора (^{18}F -FDG), однако для карциноида характерен низкий метаболизм, ввиду чего данный метод имеет невысокую разрешающую способность дифференциальной диагностики [62]. На сегодняшний день применение октреотида с изотопом галлия (Ga^{68}) показывает более высокую и избирательную

поглощаемость типичным карциноидом, что расширяет возможности диагностики [63, 64]. Проведенный метаанализ чувствительности и специфичности ^{68}Ga -DOTATE в диагностике нейроэндокринных опухолей, включая карциноидные опухоли легких, составляет 93% и 91% соответственно [65].

Проведенный *Y. Jiang et al.* метаанализ сравнительной эффективности ПЭТ-КТ с ^{18}F -FDG и ^{68}Ga -DOTATE включал 14 исследований из Великобритании, Индии, Турции, Италии, США, Швеции, Германии и Южной Кореи с участием 352 пациентов, у которых был доказан легочный карциноид. Имеющиеся в публикациях данные о значениях Стандартизированного уровня накопления препарата (SUV_{max}) позволили установить некоторые закономерности семиотики с учетом морфологического типа карциноида. Так коэффициент SUV_{max} , превышающий пороговое значение 4,28, при ПЭТ-КТ с ^{68}Ga -DOTATE был прогностическим для ТК с чувствительностью 89,3% и специфичностью 100%. В исследованиях же с ^{18}F -FDG значение SUV_{max} , превышающие порог (3,7), при АТК было прогностическим с чувствительностью 73,9% и специфичностью 65,4%. В целом при оценке частоты выявления легочного карциноида с помощью 2 методов было подтверждено, что ПЭТ-КТ с ^{68}Ga -DOTATE обеспечивает лучшую общую чувствительность, чем ^{18}F -FDG (90,0 vs 71,0% DR, соответственно) [66].

Фибробронхоскопия

При фибробронхоскопии (ФБС) карциноид бронха имеет четкие ровные контуры, может локализоваться в любом бронхе, имеет хорошо выраженную сосудистую сеть и в связи с этим розово-красноватый или темно-вишневый цвет. Гладкая поверхность опухоли обусловлена неповрежденным эпителиальным слоем слизистой оболочки. При инструментальной пальпации опухоль чаще мягкоэластичная, реже — плотной консистенции. Опухоль, как правило, подвижна, ее можно обойти инструментом. Типичный карциноид чаще имеет неширокую ножку. КНЭРЛ и МРЛ обычно выглядят как инфильтрация слизистой или представлены более рыхлыми разрастаниями ткани.

Развитие современной эндоскопической техники существенно расширяет возможности визуальной диагностики карциноидных опухолей (рис. 8). В целях определения инфильтрации слизистой, перибронхиального компонента, степени васкуляризации опухоли (критерий неоангиогенеза) и оценки глубины инвазии применяют дополнительные современные методики эндоскопической диагностики: флуоресцентную визуализацию и спектрометрию, ультраспектральное (NBI) исследование или эндоскопическое ультразвуковое исследование (эндобронхиальную ультрасонографию [ЭБУС]), а также исследование индекса гемоглобина в тканях новообразования.

Бронхоскопическая биопсия карциноида вызывает беспокойство у многих врачей-эндоскопистов

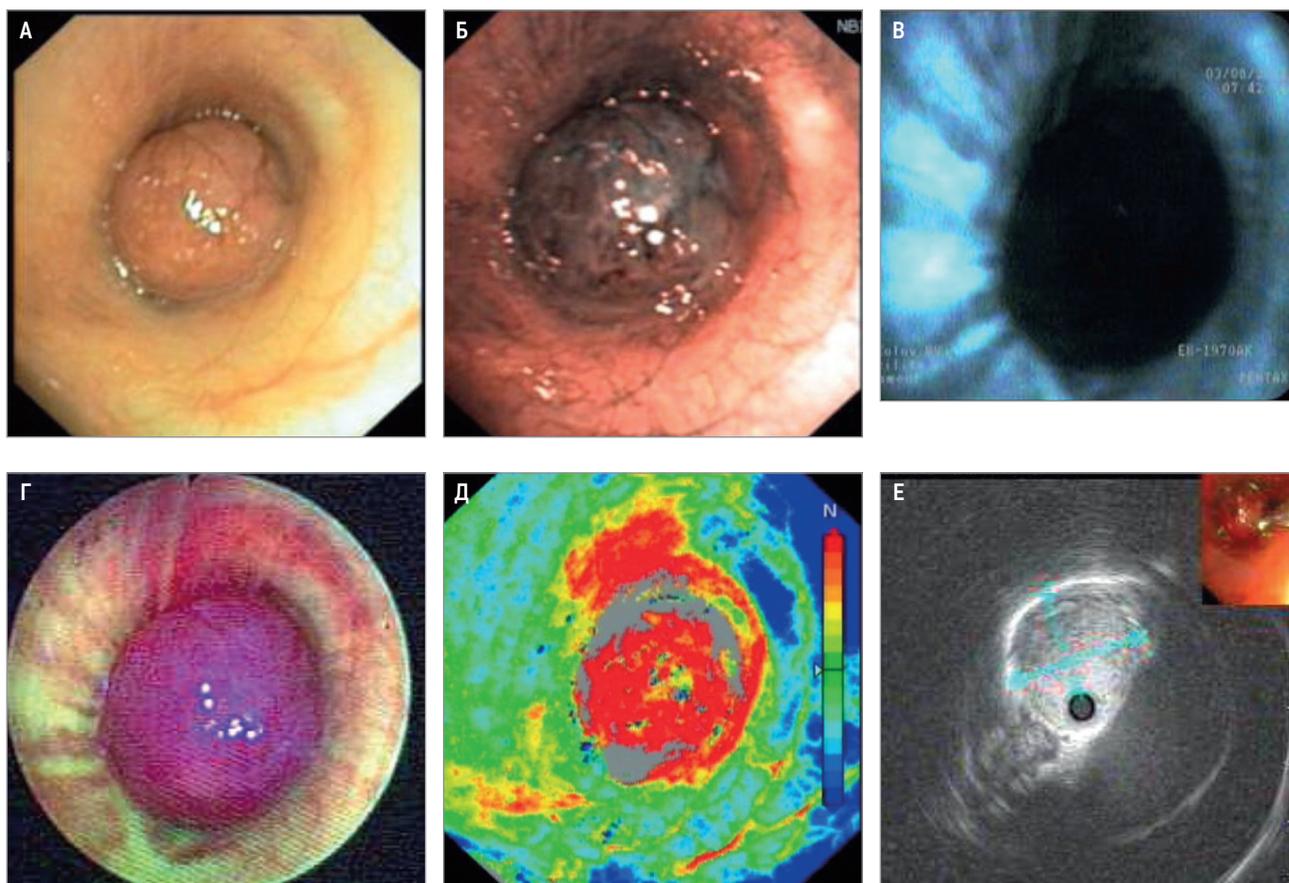


Рис. 8. Карциноид промежуточного бронха при эндобронхоскопической диагностике: А – в белом свете; Б – режим NBI; В – собственная флюоресценция (эффект «темного пятна»); Г – аласенс-индуцированная флюоресценция (эффект ярко-красного свечения); Д – режим регистрации индекса гемоглобина в тканях; Е – эндобронхиальная ультрасонография

в связи с возможным развитием кровотечения из-за богатой сосудистой картины. Ранее сообщалось, что частота кровотечений средней и тяжелой степени при биопсии карциноида бронха достигает 52% [67]. По данным *Y. Gao et al.*, у 27% пациентов наблюдалось кровотечение умеренной и тяжелой степени во время взятия бронхоскопического образца карциноида. По наблюдению тех же авторов, только у 1 пациента (2%) кровотечение было сильным и пребывания в отделении интенсивной терапии [68]. При этом в некоторых других исследованиях сообщалось, что бронхоскопическая биопсия карциноидных опухолей относительно безопасна и риск развития осложнений аналогичен таковому при бронхоскопии в целом: у 1 334 пациентов с карциноидом частота кровотечений при бронхоскопической биопсии была низкой (1,4%), летальные исходы отсутствовали [69].

Использование современных методологий визуализации в белом свете опухоли, а именно ее васкуляризации – вторичных вновь образованных сосудов, распространяющихся на ножку карциноида и за пределы визуально определяемых границ основания, позволяет снизить вероятность геморрагических осложнений. Применение современной Nd:YAG-лазерной коагуляции с целью тромбоза кровеносных сосудов и уменьшения кровоточивости тканей снижает риск массивного кровотечения [70–72].

Задачами эндобронхиальной ультрасонографии (ЭБУС) при диагностике карциноидных опухолей являются эхографическая визуализация увеличенных внутрилегочных или средостенных лимфатических узлов с трансbronхиальной пункционной аспирационной биопсией [73, 74] и оценка глубины инвазии опухоли в стенку бронха или трахеи, а также наличия перибронхиального компонента [75, 76]. По мнению *E. Reuling et al.*, при величине опухоли > 3 см и при атипичном морфологическом подтипе карциноида, который имеет большую вероятность метастазирования в лимфатические узлы, ЭБУС следует добавить в алгоритм первичной диагностики [77].

Морфологическое исследование

Морфологическая интерпретация биоптатов НЭОЛ, полученных при ФБС, трансbronхиальной или транспищеводной пункции, а также чрескожной пункционной биопсии периферического очага [78], достаточно сложна. Морфологически верифицировать карциноид удается у 52–80% больных [79, 80–82].

Отличительными критериями дифференциальной диагностики карциноида, МРЛ и КНЭРЛ принято считать показатели митотической активности, наличие участков некроза, определение уровня пролиферативной активности (Ki-67) и другие признаки (табл. 2).

Таблица 2. Морфологические критерии нейроэндокринных опухолей легких (по Nicholson A.G. et al., 2021 [83])

Тип НЭОЛ	Степень злокачественности	Количество митозов на 2 мм ²	Наличие очагов некроза	Ki-67, %*
Типичный карциноид	G1	≤ 2	Отсутствуют	< 5
Атипичный карциноид	G2	2–10	Единичные	9–18
Крупноклеточный нейроэндокринный рак	G3	> 10	Обширные	> 30
Мелкоклеточный рак	G3			

Примечание: НЭОЛ – нейроэндокринные опухоли легких; Ki-67 – уровень пролиферативной активности.

Помимо гистологических характеристик и Ki-67, ИГХ-исследование и определение экспрессии нейроэндокринных маркеров, таких как NSE, СgА, синаптофизин и молекула адгезии нервных клеток (NCAM/CD56), помогают обнаружить нейроэндокринные особенности (рис. 9).

Обычно карциноиды имеют выраженную положительную реакцию на нейроэндокринные маркеры, однако возможно, что некоторые АТК не экспрессируют ни один из маркеров. Карциноиды легкого обычно экспрессируют панцитокератин в 80% случаев и тиреоидный фактор транскрипции (ТТФ-1) – в 50%, что позволяет дифференцировать их с карциноидами желудочно-кишечного тракта, которые отрицательны по ТТФ-1, но положительны по CDX-2 [84].

АТК имеет худший прогноз и чаще метастазирует. Ведущим фактором прогноза является систематизация по TNM. Хирургическая резекция с лимфодиссекцией позволяет провести адекватное стадирование. Пятилетняя выживаемость больных при ТК и АТК составляет 90 и 60% соответственно.

Определяющие морфологические особенности МРЛ хорошо известны. При световой микроскопии основными признаками являются диффузные поля мелких округлых или веретенообразных клеток со скудной цитоплазмой, с незаметными и отсутствующими ядрышками и с плотным ядерным хроматином. ИГХ-исследование требуется для подтверждения неоднозначных признаков или при необходимости проведения дифференциальной диагностики, особенно при небольших биопсиях

с артефактами раздавливания [85]. МРЛ может быть представлен как моноопухолью, так и в сочетании с гистологическими типами НМРЛ, что определено как комбинированный мелкоклеточный рак легкого (КМРЛ). В структуре КМРЛ можно дифференцировать аденокарциному, плоскоклеточный и крупноклеточный рак, а также, хотя и с меньшей частотой, гигантоклеточный и веретеноклеточный рак [86]. МРЛ демонстрирует вариабельную экспрессию нейроэндокринных маркеров дифференцировки, таких как NCAM/CD56, хромогранин, синаптофизин и инсулинома-ассоциированный белок-1 (INSM1). В целом цитологический метод диагностики НЭОЛ является достаточно надежным. По показаниям применяют иммуноцитохимическое исследование с нейроэндокринными маркерами [87]. При небольших биоптатах МРЛ часто встречаются артефакты раздавливания клеток [88, 89].

Гистологическая диагностика КНЭРЛ сложна, поскольку малого количества биопсийного материала обычно недостаточно для проведения дифференциальной диагностики, поэтому морфологический диагноз чаще устанавливается на хирургическом материале [9, 90, 91]. Отличить МРЛ от КНЭРЛ при световой микроскопии порой затруднительно. Последний имеет более обильную цитоплазму клеток, полигональную форму с четкой клеточной границей, везикулярный ядерный хроматин и часто видимые нуклеолы. Необходимо основываться на совокупности морфологических признаков в дополнение к размеру опухолевых клеток [89]. Дооперационная диагностика КНЭРЛ в значительной степени зави-

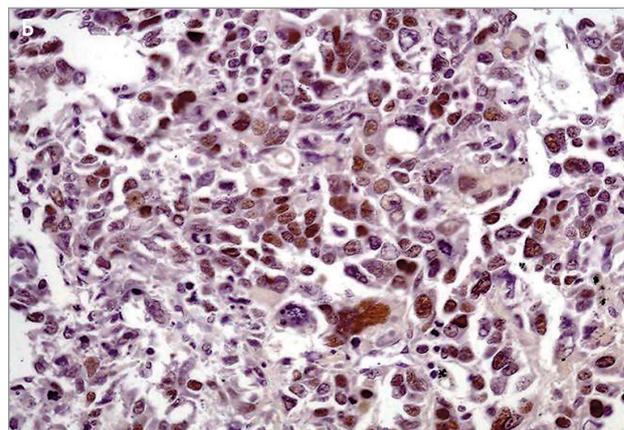
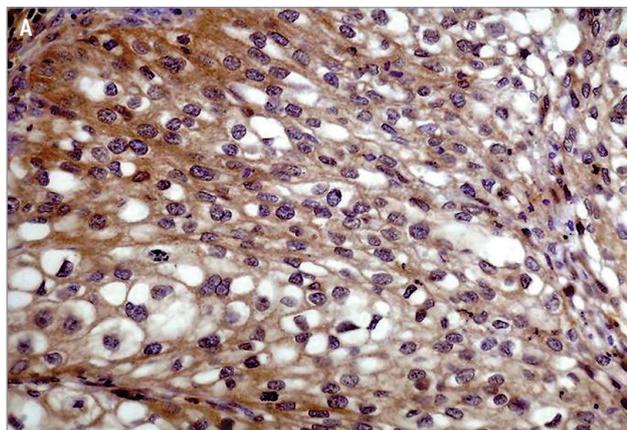


Рис. 9. Иммуногистохимическое исследование; положительная экспрессия: А – хромогранина; Б – синаптофизина; × 200

сит от объема и качества биопсийного материала. В последние годы отмечена тенденция к получению большего объема ткани опухоли легкого для молекулярного тестирования, что повышает возможность диагностики [92].

Диагностика КНЭРЛ основана на выявлении нейроэндокринной морфологии и экспрессии по крайней мере одного из нейроэндокринных маркеров с помощью ИГХ-реакций или при электронной микроскопии [93]. Важно отметить, что ИГХ-исследование в целом играет ограниченную роль в дифференциальной диагностике с МРЛ. Одним потенциально полезным, хотя и с низкой чувствительностью, признаком является очаговая и слабая иммунореактивность маркера *Napsin A*, которую можно наблюдать в 15% случаев КНЭРЛ [91].

Показатель Ki-67 в дифференциальной диагностике КНЭРЛ и карциноида полезен при изучении биопсийного материала, особенно с артефактом раздавливания. Следует отметить, что диапазон значений Ki-67 при КНЭРЛ значительно шире, чем при МРЛ. Таким образом, уровень Ki-67 20–60% может быть показателем для КНЭРЛ [94].

Авторы классификации 2021 г. вскользь упоминают о еще одном, крайне редком, варианте нейроэндокринных опухолей, но пока отказываются его рубрифицировать. Этот вариант активно обсуждают в последние 5 лет, речь идет о низкодифференцированных опухолях с резко анаплазированной структурой. При этом отсутствует экспрессия общепринятых линейных ИГХ-маркеров как для немелкоклеточного (аденокарцинома или плоскоклеточный рак), так и нейроэндокринного рака. У части пациентов удается обнаружить слабо выраженные признаки паранеопластического синдрома, а при электронной микроскопии — специальные нейроэндокринные гранулы в цитоплазме клеток опухоли. Описаны попытки изучения диагностической роли некоторых маркеров, характерных для щеточных клеток эпителиальной выстилки бронхов. Решение этих вопросов позволит по-новому подойти к выбору тактики лечения подобных больных с учетом сегодняшних представлений и возможностей.

Морфологу и клиницисту необходимо учитывать гетерогенность опухоли — как морфологическую, так и генетическую. Это касается и первичного очага, и метастазов. Гетерогенность опухоли должна учитываться в т. ч. при выборе места биопсии, поскольку может менять тактику лечения.

Таким образом, нейроэндокринные злокачественные опухоли легкого образуют особую, очень сложную и крайне разнородную категорию эпителиальных новообразований, которая включает спектр опухолей различной дифференцировки, демонстрирующих разнообразное клиническое и биологическое поведение. Морфологическая диагностика продолжает развиваться с учетом достижений современных молекулярно-биологических, генетических и ИГХ-методов, продолжается поиск новых диагно-

стических параметров, маркеров оценки индивидуального прогноза и мишеней для таргетной и иммуноонкологической противоопухолевой терапии нейроэндокринных новообразований [95].

Лечение

Клиническое поведение нейроэндокринной опухоли легких зависит от степени злокачественности. Течение болезни варьирует от медленно протекающей (ТК) до быстро прогрессирующей (МРЛ). Морфологические отличия ТК от АТК или КНЭРЛ и МРЛ обуславливают разные подходы к лечению, определяют вариабельность прогноза.

Лечение карциноидов

По данным публикаций, ~ 95% пациентов с центральным ТК легкого моложе 30 лет и 85% — старше 50 лет при первичном стадировании болезни имеют категорию cN0. Анализируя результаты хирургического лечения 195 пациентов с карциноидом легкого, получивших лечение в 3 медицинских центрах Италии в 2000 по 2014 г., *G. Cusumano et al.* показали более низкую частоту поражения регионарных лимфатических узлов при ТК (N0 — 94,9%; N1 — 1,9%; N2 — 3,2%), нежели при АТК (N0 — 63,8%; N1 — 16,6%; N2 — 19,4%; $p < 0,0001$) [96]. В целом показатели лимфогенного метастазирования ТК достигают 15,3%, АТК — 71,8% [97].

При локализации опухоли в бронхе с семиотикой карциноида и выявлении лимфоаденопатии (cN1–2) у 50% больных диагностируют его атипичный подтип [53]. При периферическом карциноиде, особенно у молодых пациентов, ~ 30% больных в целом и 25% — с клиническими данными cN0 морфологически подтверждается АТК [98]. Следует отметить, что в случаях определения увеличенных средостенных узлов (cN2) при периферическом карциноиде вероятность их метастатического поражения (pN2) составляет 20–25%.

Что касается радикального лечения карциноида легкого, то в настоящее время основным остается **хирургический метод** [97, 99–101]. Большинству пациентов выполняют органосохраняющие операции в объеме лобэктомии или билобэктомии [99, 102, 103]. С учетом локализации карциноида в бронхиальном дереве при невозможности стандартной лобэктомии обоснована бронхопластическая лобэктомия как альтернатива пневмонэктомии [100, 104–106], не ущемляющая радикализм вмешательства.

P.L. Filosso et al. достоверно подтвердили превосходство анатомических (лобэктомия, сегментэктомия) резекций над неанатомическими (клиновидная, атипичная) у пациентов с ТК I стадии. Общая 5-летняя выживаемость после клиновидной резекции составила 82% (95%-ный доверительный интервал (ДИ) — 0,71–0,89; $p < 0,001$), лобэктомии — 96%, (95%-ный ДИ — 0,94–0,99), сегментэктомии — 94% (95%-ный ДИ — 0,84–0,98) [107]. Однако некоторые авторы объясняют аналогичные

результаты наличием более выраженной сопутствующей патологии и пожилым возрастом пациентов в группе неанатомических операций [108]. Продолжая изучение данного вопроса, *K.C. Bachman et al.* анализировали показатели национальной базы данных больных с ТК I стадии. Ими не было выявлено существенных различий в 90-дневной летальности, продолжительности госпитализации, а также в 3-летней (93,5 vs 92,8%) и 5-летней (83,8 vs 84,9%) общей выживаемости [109].

При центральных карциноидах с ограниченным поражением крупного бронха нередко удается выполнить изолированную циркулярную резекцию (рис. 10) с межбронхиальным анастомозом [110, 111]; иногда требуется формирование полибронхиального анастомоза [112]. Подобные вмешательства с сохранением всей легочной паренхимы оправданы у больных с ТК при отсутствии регионарного метастазирования, подтвержденного интраоперационно данными срочного морфологического исследования [106, 113].

Что касается подобных «сверхорганосохранных» операций, остается дискуссионным вопрос об их онкологической безопасности. Некоторые авторы считают возможным уменьшить расстояние от края резекции бронха до опухоли у больных с ТК до 5 мм без ущерба для безрецидивной выживаемости [9,106]. По мнению *S. Schmid et al.*, высок риск развития местного рецидива при резекции бронха у больных ТК с отступом < 2 мм. При атипичном карциноиде «края резекции» < 2 мм ассоциировались с плохим прогнозом [114].

С учетом развития видеоторакоскопических технологий в целом и в торакальной хирургии в частности большинство операции при карциноиде легкого в настоящее время выполняются торакоскопическим доступом [115, 116]. О высоком мастерстве хирурга свидетельствует видеоторакоскопическая изолированная резекция бронха с межбронхиальным анастомозом [117].

Необходимость выполнения пневмонэктомии у больных с карциноидом возникает в 3 раза реже,

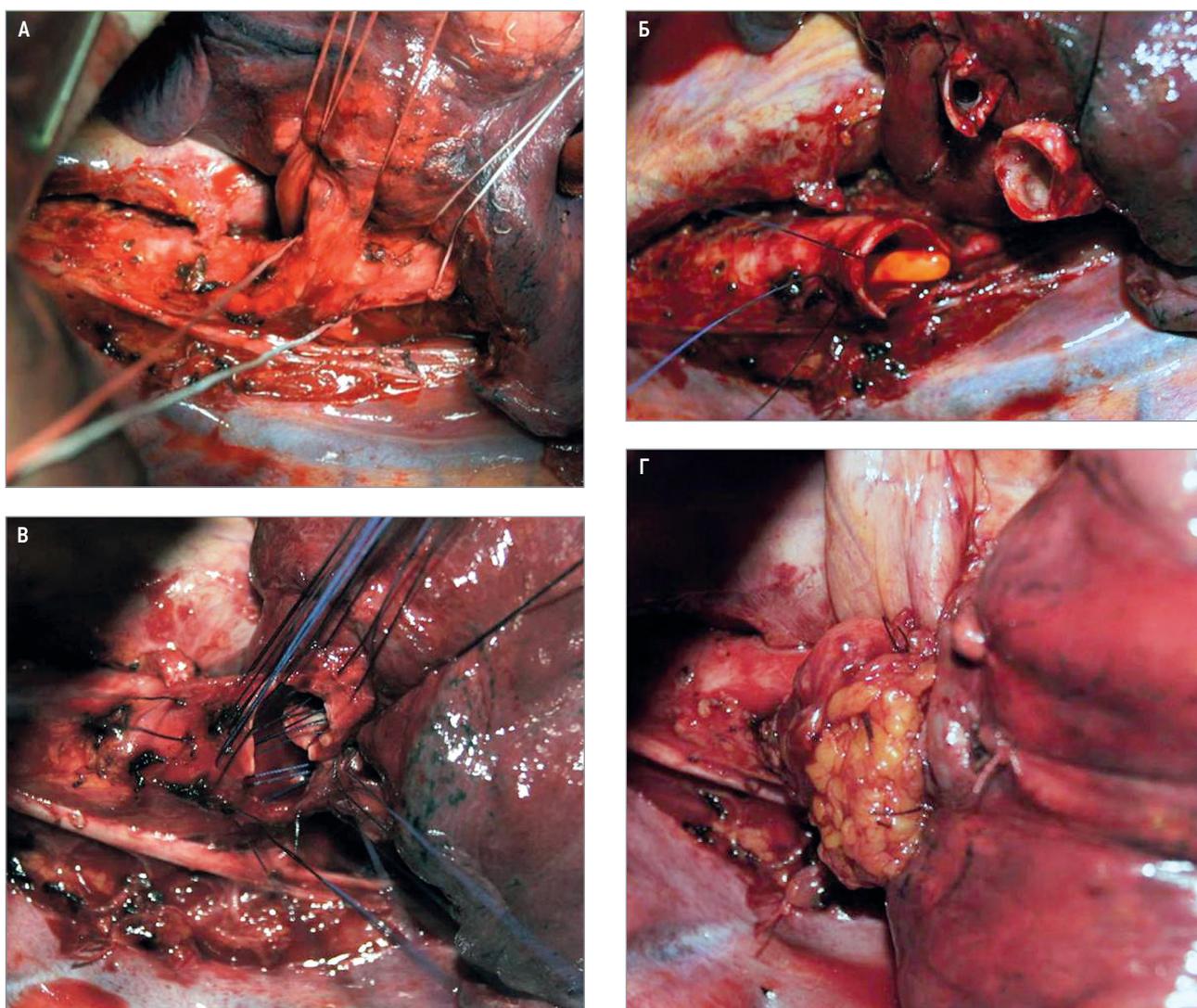


Рис. 10. Этапы изолированной резекции левого главного бронха: А – выделение бронхов; Б – резекция участка главного бронха с опухолью; В – формирование анастомоза между верхнедолевым, нижнедолевым и главным бронхами; Г – укрытие зоны межбронхиального анастомоза местными тканями

чем при раке легкого [9, 106]. Данный объем вмешательства порой обусловлен длительным существованием ателектаза всего легкого, развитием необратимых изменений (пневмонит, распад, фиброз) в паренхиме или выполняется хирургами по онкологическим соображениям для достижения радикальности вмешательства при местно-распространенном опухолевом процессе (рис. 11). Частота пневмонэктомии при карциноиде, по данным отдельных авторов, достигает 8% [118].

Следует отметить, что с учетом данных о частоте метастатического поражения регионарных лимфатических узлов при ТК и АТК операции обязательно сопровождаются медиастиальной лимфаденэктомией [9, 106, 111, 119]. Авторы многих исследований продолжают дискутировать о ее объеме. Для определения патологической стадии некоторые исследователи рекомендуют в качестве минимального объема лимфодиссекции ограничиться выборочным удалением узлов различных зон ипсилатерального средостения. Подобная тактика пропагандируется в основном при типичном карциноиде [120].

Частота возникновения осложнений при операциях по поводу карциноида не отличается от таковой

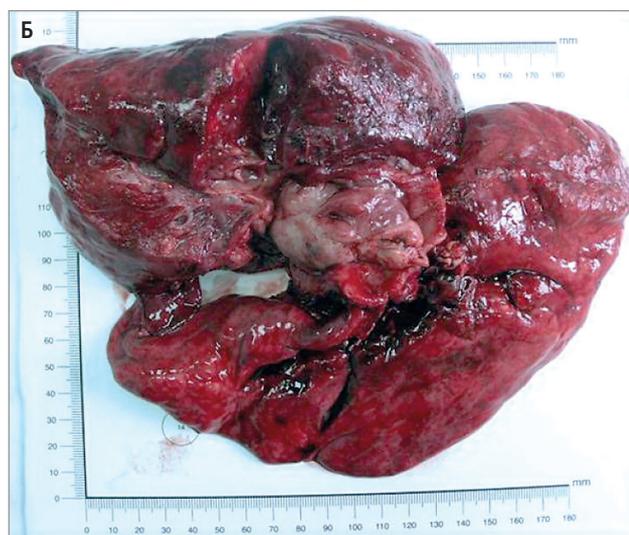
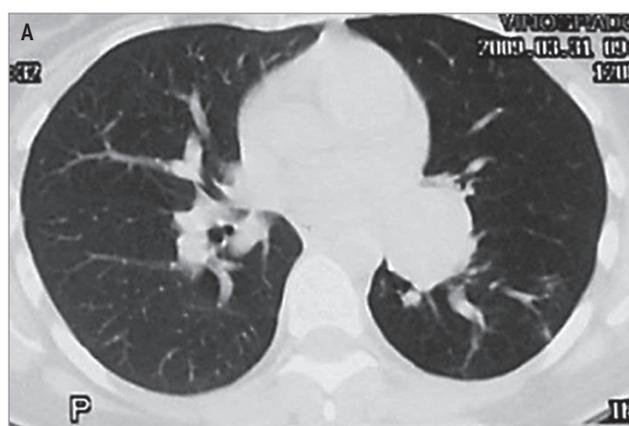


Рис. 11. Центральный карциноид левого легкого с поражением главного бронха: А – компьютерная томография в легочном окне; Б – макрпрепарат левого легкого с опухолью в главном бронхе

при раке легкого. Большинство авторов сообщают о длительной негерметичности паренхимы легкого, возникновении сердечных аритмий, формировании «остаточной плевральной полости» после органосохраняющих операций [99, 100].

Основным прогностическим фактором лечения больных с карциноидными опухолями остается морфологический тип новообразования. Лучшие отдаленные результаты в целом получены при ТК; 84–96% больных переживают порог 5 лет (табл. 3). Вторым прогностическим признаком, влияющим на отдаленные результаты лечения при карциноиде, является распространенность болезни. Показатели 5- и 10-летней выживаемости у пациентов с I, II, III и IV стадиями составляют 98 и 91%, 95 и 87%, 84 и 66%, 73 и 49% соответственно [121].

Таблица 3. Отдаленные результаты хирургического лечения пациентов с карциноидом легкого

Авторы, год	5-летняя выживаемость, %	
	ТК	АТК
<i>Bini A. et al.</i> , 2008 [79]	91,0	88,0
<i>Escalon J. et al.</i> , 2009 [98]	90,0	70,0
<i>Machuca T.N. et al.</i> , 2010 [15]	91,0	56,0
<i>Aydin E. et al.</i> , 2011 [34]	92,0	73,0
<i>Naalsund A. et al.</i> , 2011 [118]	92,0	66,0
<i>Трахтенберг А.Х. и др.</i> , 2012 [9]	99,0	72,1
<i>Yang Z. et al.</i> , 2016 [101]	92,6	81,1
<i>Kasprzyk M. et al.</i> , 2017 [100]	96,0	83,0
<i>Shah S. et al.</i> , 2021 [7]	84,0	64,0
<i>Biancosino C. et al.</i> , 2022 [111]	94,0	94,0

Примечание: ТК – типичный карциноид; АТК – атипичный карциноид.

G. Cardillo et al. сообщили о 5-летней выживаемости 100% при отсутствии регионарных метастазов (pN0), независимо от типа карциноида. Однако при pN1 значения достоверно различались при ТК и АТК, составив 90 и 78,8% соответственно. Худшие показатели 5-летней выживаемости были отмечены в группе больных с атипичным карциноидом при N2 (22,2%) [122].

Факторами, связанными с более высоким риском развития рецидива после хирургического лечения у больных с карциноидами легкого, являются атипичный подтип новообразования ($p = 0,002$), вовлечение регионарных лимфатических узлов ($p < 0,0001$), повышение Ki-67 ($p = 0,047$) и SUV_{max} ($p = 0,035$) [123]. Рецидив болезни в целом развивается редко, при этом чаще диагностируют отдаленные метастазы в печени и костях, чем локорегионарную локализацию, даже после нерадикальной операции R1 [124]. По данным *F. Davini et al.*, местный рецидив после хирургического лечения карциноида возник у 8,2% больных: при АТК – у 16,6%, при ТК – у 4,9% пациентов [14].

Ретроспективный многофакторный анализ результатов хирургического лечения 126 больных с периферическим АТК в 7 медицинских центрах Европы позволил выявить дополнительные неблагоприятные факторы прогноза: возраст ($p < 0,001$), размер опухоли ($p = 0,015$) и объем операции (сублобарная резекция; $p = 0,005$) [125]. Следует отметить, что наличие синдрома Кушинга, по мнению некоторых авторов, имеет неблагоприятную значимость: общая 5-летняя выживаемость после хирургического лечения составляет 60%, высок риск развития рецидива после радикальной операции [126]. Исследования последних 10 лет, посвященные влиянию объема операции на отдаленные результаты лечения больных с ТК легкого, не позволяют считать данный критерий значимым для прогноза (табл. 4). Однако при АТК лучшие отдаленные результаты достигаются при сегментэктомии и лобэктомии, нежели при неанатомической резекции ($p < 0,001$) [131].

Несмотря на устоявшееся мнение о возможном выполнении клиновидной резекции как онкологического объема операции при ТК, не все авторы согласны с этим постулатом. ТК – злокачественная опухоль, хоть и с низкой частотой регионарного метастазирования, поэтому подходы к радикальному хирургическому лечению должны соблюдаться с учетом ревизии регионарных зон лимфооттока как 1-го (N1), так и 2-го (N2) барьера. Выполнение анатомической сегментэктомии как минимального объема резекции позволяет повысить радикальность вмешательства с соблюдением безопасных границ по паренхиме в противовес клиновидной резекции [132, 133].

Возвращаясь к лечению больных центральным карциноидом с локализацией в крупных бронхах (главном, долевым), следует отметить, что у ограниченной группы больных возможно применение внутрипросветной эндобронхоскопической операции. Существуют несколько направлений, обуславливающих подобные вмешательства: 1) попытка радикального лечения при высокодифференцированном карциноиде бронха [9, 106, 134]; б) восстановление проходимости дыхательных путей с целью ликвидации обтурационного пневмонита или ателектаза

легкого (доли) перед возможной в последующем органосохранной операцией [135–97] или в качестве паллиативного лечения.

На сегодняшний день остается неокончательно изученным вопрос о роли консервативных методов в лечении больных с карциноидом легкого. Некоторые авторы сообщают о применении **послеоперационной лучевой терапии** (ПОЛТ) как этапа комбинированного лечения больных с метастазами карциноида во внутригрудных лимфатических узлах, особенно средостенных [136–138]. В исследовании *R.E. Wegner et al.* была изучена роль адьювантной терапии (облучения, химиотерапии или их комбинации) у пациентов после радикальных операций по поводу атипичного карциноида I–III стадии. В Национальной базе данных было выявлено всего 533 пациента с I–II и 129 – с III стадиями болезни. Авторы не выявили улучшения результатов лечения при проведении ПОЛТ у пациентов как с I–II, так и с III стадиями [139].

По мнению *H.V. Mackley et al.*, необходима ЛТ после паллиативных операций (R2), независимо от типа карциноидной опухоли. При радикальном характере вмешательства у больных с ТК, независимо от статуса категории pN, адьювантная ЛТ не показана. В случае выявления метастазов АТК в узлах уровня N2 необходима ПОЛТ, при этом ее дозы должны составлять в среднем 56 Гр (45–58 Гр). Однако не имеется достоверных данных о влиянии ПОЛТ на отдаленные результаты у пациентов после радикальных операций при АТК pN0 или pN1. У пациентов с местно-распространенным АТК, не получающих хирургическое лечение, необходимо рассмотреть вопрос о проведении ЛТ [140].

Развитие технологии ЛТ, включая визуализацию и управление движением опухоли, привело к более точной доставке доз облучения в патологическую ткань при одновременном снижении количества излучения, поражающего здоровые клетки. Благодаря вышеуказанным действиям можно безопасно доставлять очень высокие (абляционные) дозы к опухоли меньшего размера без необходимости длительного фракционирования. Этот метод, обычно применяемый в виде цикла из 1–5 процедур в течение

Таблица 4. Отдаленные результаты хирургического лечения пациентов с типичным карциноидом I стадии с учетом объема операции

Авторы, год	5-летняя выживаемость, %			p
	Резекция	Сегментэктомия	Лобэктомия	
<i>Brown L.M. et al.</i> , 2018 [127]	87	88	–	0,3
<i>Furqan M. et al.</i> , 2018 [128]	84,2	94,1	87,9	0,209
<i>Filosso P.L. et al.</i> , 2019 [107]	82	94	96	≤ 0,001*
<i>Yan T. et al.</i> , 2019 [129]	90	94	94	0,256** 0,399***
<i>Cattoni M. et al.</i> , 2019 [130]	92,9	–	95,1	0,26
<i>Bachman K.C. et al.</i> , 2022 [109]	83,8	84,9	–	0,613

Примечание: * – резекция / лобэктомия и сегментэктомия; ** – резекция / лобэктомия; *** – резекция / сегментэктомия

1–2 нед., называется стереотаксической абляционной лучевой терапией (SABR) [141]. Имеются редкие публикации о результатах применения данной методики у больных карциноидными опухолями легких [142]. Пептидно-рецепторная радионуклидная терапия (PRRT) – одна из форм ЛТ, которая позволяет целенаправленно доставлять радионуклиды в опухолевые клетки, экспрессирующие высокий уровень рецепторов соматостатина. Два наиболее часто используемых для PRRT радиопептида, ^{90}Y -DOTATOC и ^{177}Lu -DOTATATE, применяются > 10 лет в лечении больных с распространенными стадиями нейроэндокринных опухолей [143].

На сегодняшний момент в источниках литературы крайне мало данных о роли **химиотерапии** при местно-распространенных и метастатических карциноидных опухолях легких [144, 145].

Анализируя базу данных SEER, *J. Zhang et al.* выявили 1 763 пациента с генерализованным карциноидом легкого. У 48,5% из них отдаленные метастазы были диагностированы в одном органе (зоне), у 35,5% – в нескольких органах, у 15,9% – классифицировались как множественные. Следует отметить, что в группе больных с изолированными метастазами у 12,1% последние локализовались в головном мозге, у 18,0% – в легких, у 10,7% – в печени, у 7,7% в костях [146]. Оценив отдаленные результаты лечения, авторы пришли к выводу, что местоположение и количество метастатических очагов являлись независимыми прогностическими факторами опухолевидной выживаемости. В целом у пациентов с множественными метастазами прогноз был хуже, нежели при солитарном поражении. При метастазе в печени были получены несколько лучшие статистические показатели выживаемости, чем при изолированных метастазах в легких, мозге или костях.

Несмотря на общность группы нейроэндокринных неоплазий легкого, частота регрессии карциноида как ответ на химиотерапию с ЛТ или без нее меньше, чем при МРЛ [147]. Системная химиотерапия при АТК легкого позволяет добиться регресса различных степеней у 18% пациентов [144].

Химиотерапия имеет ограниченные возможности в лечении больных с карциноидом легкого. Ранее у пациентов с распространенными карциноидными опухолями изучалось применение лекарственной терапии с включением в схему препаратов платины. Однако лечебный ответ на стандартную химиотерапию по своей эффективности был недостаточным. Последующий повышенный интерес ученых был связан с появлением препаратов молекулярной направленности, особенно нацеленных на ангиогенез [148, 149]. Были продемонстрированы многообещающие результаты по применению бевацизумаба. Благодаря ограниченной токсичности и возможности пациентами получать лечение амбулаторно, темозоломид рекомендован онкологическим сообществом в качестве варианта паллиативного лечения пациентов с карциноидом бронхов [150].

Аналоги рецепторов соматостатина (октреотид, ланреотид) показаны прежде всего для контроля симптомов при карциноидных синдромах. Соматостатин ингибирует секрецию гормона роста, пролактина, тиреотропина, холецистокинина, желудочного ингибирующего пептида, гастрина, мотилина, нейротензина, секретина, глюкагона, инсулина и панкреатического полипептида [151]. В большинстве клинических рекомендаций оправдано назначение аналогов соматостатина пациентам с неоперабельными нейроэндокринными опухолями G1 и G2 [152–154].

Эндобронхоскопическую хирургию применяют как этап подготовки больного к хирургическому лечению с целью реканализации просвета бронха и как самостоятельный альтернативный метод лечения высоко-селективной группы пациентов [9, 97, 106, 133, 155, 156]. По данным *M. Neuberger et al.*, в группе больных, которым была выполнена эндоскопическая реканализация бронха, чаще удавалось выполнить органосохранные операции; при этом в отдаленные сроки наблюдения не выявлено существенной разницы в частоте рецидивов и генерализации по отношению к пациентам без предоперационной эндоскопической хирургии [97]. Эндобронхоскопические операции оправданы как альтернатива традиционному хирургическому лечению при типичном центральном карциноиде с эндобронхиальным ростом, при отсутствии данных в пользу увеличения внутригрудных лимфатических узлов [106, 157, 158].

Лазерную коагуляцию, деструкцию или испарение ТК осуществляют с помощью высокоэнергетического лазера. Nd:YAG-лазерную термоабляцию выполняют на 1-м этапе удаления экзофитного компонента новообразования с целью тромбоза сосудов и предотвращения кровотечения. На 2-м этапе операции проводят тотальную петлевую электроэксцизию. Завершающий, 3-й этап – аргонно-плазменная коагуляция основания удаленной опухоли с целью обработки ножки и зоны роста опухоли в стенке бронха. В случае небольшого размера экзофитной опухоли с тонкой ножкой возможно петлевое удаление с последующей обработкой основания плазменными потоками (рис. 12).

По данным Московского научно-исследовательского онкологического института имени П.А. Герцена, эндоскопические операции были произведены у 35 пациентов с трахеобронхиальной карциноидной опухолью. Поражение главного бронха наблюдалось у 23 больного, долевого – у 8, трахеи – у 3 пациентов, а в 1 случае имелись первично-множественные карциноидные опухоли с локализацией в трахее и бронхах. Размер удаляемой экзофитной части опухоли колебался от 0,5 до 6,0 см. Радикальное эндоскопическое лечение удалось выполнить у 21 больного (60%). Местный рецидив возник у 2 пациентов. Одному через 8 лет провели эндобронхоскопическое лечение повторно, другому выполнили изолированную резекцию главного бронха с анастомозом

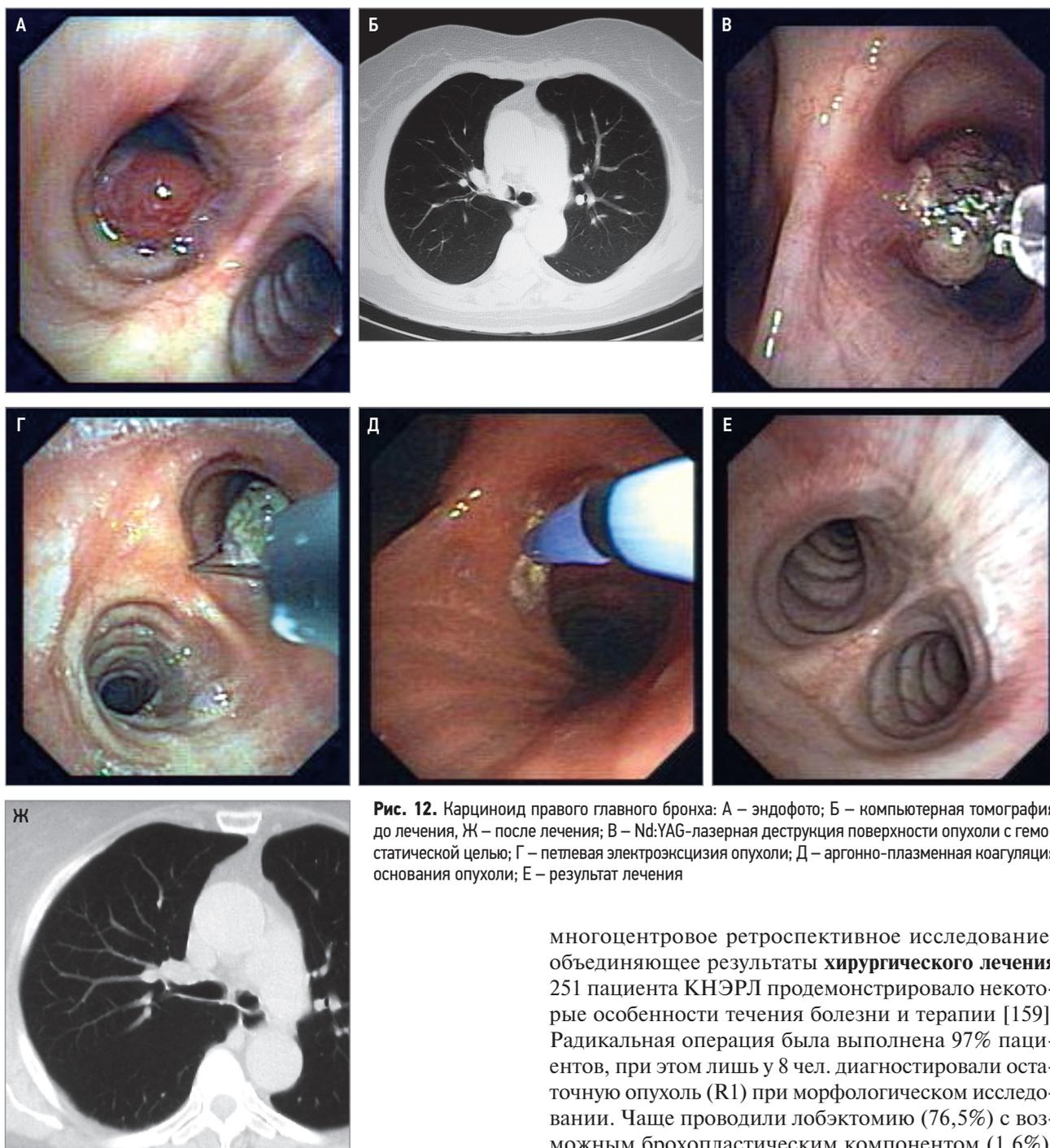


Рис. 12. Карциноид правого главного бронха: А – эндосфото; Б – компьютерная томография до лечения, Ж – после лечения; В – Nd:YAG-лазерная деструкция поверхности опухоли с гемостатической целью; Г – петлевая электроэксцизия опухоли; Д – аргоно-плазменная коагуляция основания опухоли; Е – результат лечения

(рис. 13). У остальных 14 больных эндоскопическая операция являлась 1-м этапом хирургического лечения, каждому из них впоследствии были выполнены органосохраняющие операции из трансторакального доступа [106].

Лечение крупноклеточного нейроэндокринного рака легкого

Учитывая редкость КНЭРЛ и его клинично-патологическое сходство с другими морфологическими типами рака легкого, подходы к его лечению экстраполируются из существующих для МРЛ и НМРЛ, поскольку невелик объем исследований, специально посвященных пациентам с КНЭРЛ. Недавнее

многоцентровое ретроспективное исследование, объединяющее результаты **хирургического лечения** 251 пациента КНЭРЛ продемонстрировало некоторые особенности течения болезни и терапии [159]. Радикальная операция была выполнена 97% пациентов, при этом лишь у 8 чел. диагностировали остаточную опухоль (R1) при морфологическом исследовании. Чаще проводили лобэктомию (76,5%) с возможным бронхопластическим компонентом (1,6%), реже – анатомическую сегментэктомию (8,4%), билобэктомию (2%) и пневмонэктомию (2,8%). Обязательным условием операции являлась медиастинальная лимфаденэктомию, количество удаленных лимфатических узлов при этом составило $12,7 \pm 7,4$. Общая 5-летняя выживаемость всей когорты пациентов составила 38,8%, при этом в стадии I – 60,9%, II – 31% и III – 22,7%. При многофакторном анализе отдаленные результаты лечения в целом были статистически выше ($p = 0,02$) у пациентов с адъювантной химиотерапией (44,6%), нежели без нее (37,8%). Аналогичные данные были получены при анализе пациентов с I–II стадиями КНЭРЛ ($p = 0,005$ и $p = 0,0014$ соответственно). По мнению авторов, лимфатическая инвазия опухоли является вторым

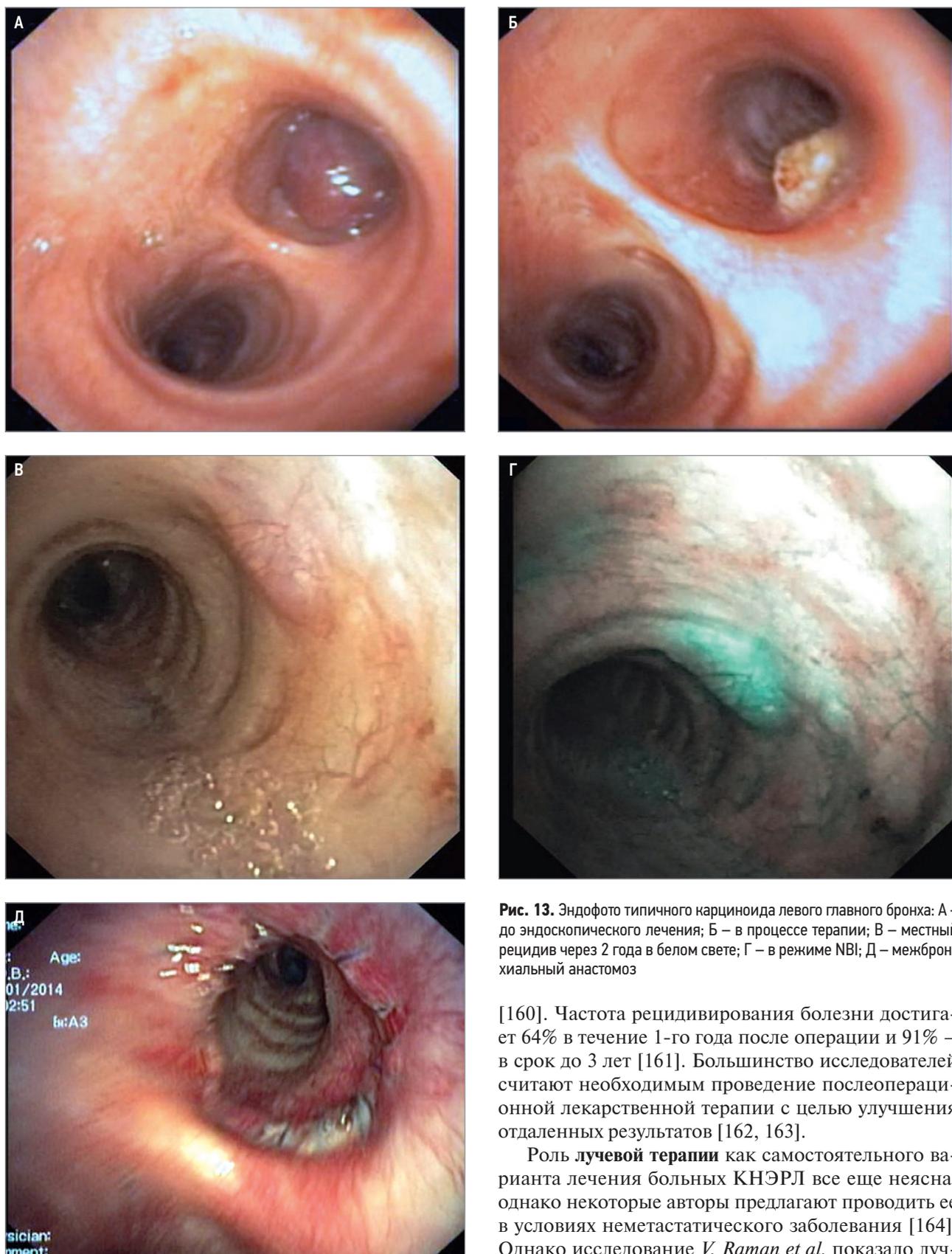


Рис. 13. Эндофото типичного карциноида левого главного бронха: А – до эндоскопического лечения; Б – в процессе терапии; В – местный рецидив через 2 года в белом свете; Г – в режиме NBI; Д – межбронхиальный анастомоз

[160]. Частота рецидивирования болезни достигает 64% в течение 1-го года после операции и 91% – в срок до 3 лет [161]. Большинство исследователей считают необходимым проведение послеоперационной лекарственной терапии с целью улучшения отдаленных результатов [162, 163].

Роль **лучевой терапии** как самостоятельного варианта лечения больных КНЭРЛ все еще неясна, однако некоторые авторы предлагают проводить ее в условиях неметастатического заболевания [164]. Однако исследование *V. Raman et al.* показало лучшие отдаленные результаты у больных I стадии ($n = 3\ 371$) после хирургического лечения, по сравнению с таковыми после стереотаксической радиотерапии (SBRT). Общая 5-летняя выживаемость составила 50 и 27% соответственно. При сравнении аналогичных результатов лечения с применением

важным прогностическим фактором ухудшения выживаемости больных после операции.

Следует отметить, что 5-летняя выживаемость больных КНЭРЛ при хирургическом лечении, по данным литературы, колеблется от 27 до 67%

хирургии и самостоятельной химиолучевой терапии при II ($n = 1\ 150$) и IIIA ($n = 1\ 437$) стадиях болезни также были получены худшие результаты в группах без операции: 45 vs 12% и 36 vs 25% соответственно. Аналогичные данные были получены и в другом ретроспективном исследовании, включавшем 3 344 пациента с КНЭРЛ I стадии. Была проведена сравнительная оценка эффективности SBRT и операции. Медиана общей выживаемости составила 34,6 и 57,2 мес., а порог 5 лет пережили 25 и 48% больных соответственно [165].

По результатам 2 крупных ретроспективных исследований последнего 10-летия, ПОЛТ у больных с ранними стадиями КНЭРЛ не улучшала выживаемость пациентов [166, 167]. При местно-распространенном КНЭРЛ применение самостоятельной химиолучевой терапии имеет преимущества перед исключительно химиотерапевтическим воздействием. Так, при анализе результатов лечения 5 797 пациентов *V. Limonnik et al.* сообщили о медиане общей выживаемости 16,1 и 11,9 мес. в данных подгруппах соответственно [168].

Эффективность **иммунотерапии** при КНЭРЛ пока не установлена из-за редкости заболевания и, как следствие, отсутствия перспективных доказательств. В современной клинической практике пациенты с распространенными формами данного типа рака получают схемы химиотерапии, обычно используемые для пациентов МРЛ, с аналогичными или худшими результатами с точки зрения ответа и выживаемости [93].

Лечение нейроэндокринного мелкоклеточного рака легкого

МРЛ является опухолью, высокочувствительной к химиотерапии, при этом у большинства пациентов можно получить объективный эффект. Основным методом лечения больных МРЛ остается **химиотерапия** на основе платины с применением ЛТ на области грудной клетки при локализованных стадиях, а при достижении эффекта — облучения головного мозга с профилактической целью [169]. Проведение химиолучевого лечения при локализованном МРЛ позволяет добиться 5-летней общей выживаемости 34% [170], но в среднем данный показатель колеблется от 9 до 25% [171, 172].

К моменту установления диагноза у 60–75% пациентов с МРЛ (в зависимости от страны проживания) выявляют распространенные формы заболевания. Применение **комбинированной химиотерапии** приводит к достижению объективного эффекта в 60–80% случаев [173]. У пациентов с распространенной стадией МРЛ комбинированная химиотерапия продлевает безрецидивный период и улучшает качество жизни, однако долгосрочная выживаемость редка. Медиана выживаемости при проведении стандартной химиотерапии составляет в среднем 10 мес. [174]. Лекарственная устойчивость, рассматриваемая как одно из самых больших препятствий в терапии рака,

определяется как приобретенная опухолевыми клетками резистентность к одному, а в последующем — и к другим лекарственным средствам, которые могут иметь различную структуру или механизмы.

В лечении больных МРЛ достигла прогресса **иммунотерапия**. Применение таких препаратов, как ниволумаб, пембролизумаб, атезолизумаб и дурвалумаб, привело к значительному улучшению клинических исходов у данной категории пациентов [175].

В противовес другим гистологическим типам рака легкого показания к **хирургическому лечению** у больных МРЛ остаются спорными. В 2017 г. в систематическом обзоре был сделан вывод, что в доступных на данный период времени рандомизированных контролируемых исследованиях не подтверждена роль операции в лечении больных МРЛ I–III стадий [176]. Однако при ретроспективном анализе лечения 205 пациентов с МРЛ I и II стадий, перенесших операцию и адьювантную химиотерапию, были получены удовлетворительные отдаленные результаты. Порог 5 лет пережили 63,8 и 65,5% больных соответственно [177]. Некоторыми исследователями проведена сравнительная оценка эффективности комбинированного лечения с послеоперационной химиотерапией и самостоятельной химиолучевой терапии у данной категории больных, при этом медиана общей выживаемости была выше при выполнении операции: 48,6 и 28,7 мес. соответственно ($p < 0,0001$) [178].

Несомненно, результаты хирургического и комбинированного лечения больных МРЛ в целом ниже, чем таковые при НМРЛ, но с учетом стадии заболевания разница порой статистически недостоверна. По данным онкологического реестра Японии, > 13 тыс. больных получили хирургическое лечение по поводу рака легкого в 387 медицинских учреждениях страны, при этом 5-летняя выживаемость в целом составила 61,4%. При МРЛ ($n = 390$) данный показатель у больных со стадией pIA достиг 58,3%, с pIB — 60,2%, pIIA — 40,6%, pIIB — 41,1%, pIIIA — 28,3%, pIIIB — 34,6%. В то же время аналогичные показатели при НМРЛ были следующими: 83,9; 66,3; 61,0; 47,4; 38,2 и 29,6 соответственно [179].

Перспективным представляется изучение возможностей **SBRT** на ранних стадиях МРЛ. По данным *Y. Shioyama et al.*, общая и безрецидивная 3-летняя выживаемость больных при T1a-T2aN0M0 после SBRT и в сочетании с химиотерапией составила 72 и 86% соответственно [180].

При обзоре литературы о применении хирургического метода в комбинированном и комплексном лечении больных МРЛ, нами было выделено несколько преимуществ данной тактики: 1) относительно высокие отдаленные результаты лечения по отношению к таковым после консервативной терапии; 2) возможность выявления диморфных опухолей и окончательная морфологическая дифференциальная диагностика с карциноидом и крупноклеточным нейроэндокринным раком; 3) оценка истинной распространенности процесса по лимфатическому кол-

лектору и степени лечебного патоморфоза в опухоли при неoadьювантной терапии; 4) более надежный локо-региональный контроль [181].

Таким образом, НЭОЛ имеют широкий спектр клиничко-морфологических черт и разнятся течением болезни от вялотекущей при ТК до быстро прогрессирующей, приводящей к летальному исходу при МРЛ. Карциноиды – наиболее благоприятно протекающие НЭОЛ. Их морфологические подтипы различаются потенциалом злокачественности в виде выраженности инфильтративного роста, темпа прогрессии и способности к метастазированию. При центральной клиничко-анатомической форме опухоли общие клинические проявления и рентгенологические признаки связаны с нарушением бронхиальной проходимости. Основным методом лечения следует признать хирургический. У большинства пациентов удается выполнить органосохраняющие, функционально щадящие операции, у части больных – эндоскопические операции и изолированную резекцию бронха(ов) с моно- и полибронхиальным анастомозом, чтобы тем самым сохранить всю легочную паренхиму. Значительному числу больных удается продлить жизнь на ≥ 10 лет.

КНЭРЛ и нейроэндокринный МРЛ представляют собой высокзлокачественные новообразования, требующие всесторонней оценки распространенности и верификации диагноза до начала лечения. Применение хирургического компонента в терапии больных данными типами рака легкого строго ограничено ранними стадиями, в иных случаях показано консервативное противоопухолевое лечение с учетом достижений современной молекулярной генетики.

Литература

1. La Rosa S, Volante M, Uccella S et al. ACTH-producing tumorlets and carcinoids of the lung: Clinico-pathologic study of 63 cases and review of the literature. *Virchows Arch.* 2019; 475: 587-597. doi: 10.1007/s00428-019-02612-x.
2. Taal B.G., Visser O. Epidemiology of neuroendocrine tumours. *Neuroendocrinology.* 2004; 80(Suppl. 1): 3-7. doi: 10.1159/000080731.
3. Nicholson AG, Scagliotti G, Tsao MS et al. 2021 WHO Classification of Lung Cancer: a globally applicable and molecular biomarker-relevant classification. *J Thorac Oncol.* 2022; 17(9): e80-e83. doi: 10.1016/j.jtho.2022.07.006.
4. Rindi G, Mete O, Uccella S et al. Overview of the 2022 WHO Classification of Neuroendocrine Neoplasms. *Endocr Pathol.* 2022; 33(1): 115-154. doi: 10.1007/s12022-022-09708-2.
5. National Institutes of Health, National Cancer Institute. Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Incidence Data, 1973–2015. National Institutes of Health, National Cancer Institute; Bethesda, MD, USA, 2021.
6. Dasari A., Shen C., Halperin D. et al. Trends in the Incidence, Prevalence, and Survival Outcomes in

Patients With Neuroendocrine Tumors in the United States. *JAMA Oncol.* 2017; 3: 1335-1342. doi: 10.1001/jamaoncol.2017.0589.

7. Shah S., Gosain R., Groman A. et al. Incidence and survival outcomes in patients with lung neuroendocrine neoplasms in the united states. *Cancers (Basel).* 2021; 13(8): 1753. doi: 10.3390/cancers13081753.

8. Fisseler-Eckhoff A., Demes M. Neuroendocrine tumors of the lung. *Cancers.* 2012; 4: 777-798. doi: 10.3390/cancers4030777.

9. Трахтенберг А.Х., Чиссов В.И., Франк Г.А. Нейроэндокринные опухоли легких. М.: Практическая медицина, 2012.

10. Modlin I. Lye K., Kidd M. et al. A 5-decade analysis of 13715 carcinoid tumors. *Cancer.* 2003; 97: 934-959. doi: 10.1002/cncr.11105.

11. Caplin ME, Baudin E, Ferolla P et al. Pulmonary neuroendocrine (carcinoid) tumors: European Neuroendocrine Tumor Society expert consensus and recommendations for best practice for typical and atypical pulmonary carcinoids. *Ann Oncol.* 2015; 26(8): 1604-20. doi: 10.1093/annonc/mdv041.

12. Harpole DH, Jr, Feldman JM, Buchanan S et al. Bronchial carcinoid tumors: a retrospective analysis of 126 patients. *Ann Thorac Surg* 1992; 54: 50-55.

13. Clin B, Andujar P, Abd Al Samad I et al. Pulmonary carcinoid tumors and asbestos exposure. *Ann Occup Hyg.* 2012; 56(7): 789-95. doi: 10.1093/annhyg/mes017.

14. Davini F, Gonfiotti A, Comin C et al. Typical and atypical carcinoid tumours: 20-year experience with 89 patients. *J Cardiovasc Surg (Torino).* 2009; 50(6): 807-11.

15. Machuca T.N., Cardoso P.F, Camargo S.M. et al. Surgical treatment of bronchial carcinoid tumors: a single-center experience. *Lung Cancer.* 2010; 70(2): 158-62. doi: 10.1016/j.lungcan.2010.01.015.

16. Huang R Wei Y., Hung R.J, Liu G. et al. Associated links among smoking, chronic obstructive pulmonary disease, and small cell lung cancer: a pooled analysis in the International Lung Cancer Consortium. *EBioMedicine* 2015; 2(11): 1677-85. doi: 10.1016/j.ebiom.2015.09.031.

17. Varghese AM, Zakowski M.F, Yu H.A et al. Small-cell lung cancers in patients who never smoked cigarettes. *J. Thorac. Oncol.* 2014; 9(6): 892-6. doi: 10.1097/JTO.000000000000142.

18. Lamichhane DK, Kim H.Ch, Choi Ch.M. et al. Lung cancer risk and residential exposure to air pollution: a Korean population-based case-control study. *Yonsei Med. J.* 2017; 58(6): 1111-1118. doi: 10.3349/ymj.2017.58.6.1111.

19. Rodriguez-Martinez A, Torres-Duran M, Barros-Dios JM, Ruano-Ravina A. Residential radon and small cell lung cancer. A systematic review. *Cancer Lett.* 2018; 426: 57-62. doi: 10.1016/j.canlet.2018.04.003.

20. Wang J, Liu Q., Yuan Sh. et al. Genetic predisposition to lung cancer: comprehensive literature integration, meta-analysis, and multiple evidence assessment of candidate-gene association studies. *Sci Rep.* 2017; 7(1): 8371. doi: 10.1038/s41598-017-07737-0.

21. Travis WD, Brambilla E, Nicholson AG. et al. 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: 1243-60. doi: 10.1097/JTO.0000000000000630.
22. Qin J, Lu H. Combined small-cell lung carcinoma. *Onco Targets Ther* 2018; 11: 3505-11. doi: 10.2147/OTT.S159057.
23. Nicholson S.A., Beasley M.B., Brambilla E. et al. Small cell lung carcinoma (SCLC): A clinicopathologic study of 100 cases with surgical specimens. *Am. J. Surg. Pathol.* 2002; 26: 1184-1197. doi: 10.1097/00000478-200209000-00009.
24. Travis W.D. Update on small cell carcinoma and its differentiation from squamous cell carcinoma and other non-small cell carcinomas. *Mod. Pathol.* 2012; 25: S18-S30. doi: 10.1038/modpathol.2011.150.
25. van Meerbeeck JP, Fennell DA, De Ruyscher DK. Small-cell lung cancer. *Lancet*, 2011; 378(9804): 1741-55. doi: 10.1016/S0140-6736(11)60165-7.
26. Asamura H, Kameya T, Matsuno Y et al. Neuroendocrine Neoplasms of the Lung: a Prognostic Spectrum. *J Clin Oncol*, 2006, 24(1): 70-76. doi: 10.1200/JCO.2005.04.1202.
27. Travis WD. Advances in neuroendocrine lung tumors. *Ann Oncol* 2010; 21(7): vii65-vii71. doi: 10.1093/annonc/mdq380.
28. Kupeli M, Koseoglu RD. Large cell carcinoma with adenocarcinoma in lung. *J Coll Physicians Surg Pak*. 2018; 28(3): 240-242. doi: 10.29271/jcpsp.2018.03.240.
29. Fasano M, Della Corte CM et al. Pulmonary large-cell neuroendocrine carcinoma: from epidemiology to therapy. *J Thorac Oncol*. 2015; 10(8): 1133-41. doi: 10.1097/JTO.0000000000000589.
30. Fernandez FG, Battafarano RJ. Large-cell neuroendocrine carcinoma of the lung: an aggressive neuroendocrine lung cancer. *Semin Thorac Cardiovasc Surg*. 2006;18(3): 206-10. doi: 10.1053/j.semtevs.2006.08.007.
31. Yang L., Fan Y., Lu H. Pulmonary large cell neuroendocrine carcinoma. *Pathol Oncol Res*. 2022; 28: 1610730. doi: 10.3389/pore.2022.1610730.
32. Fisseler-Eckhoff A, Demes M. Neuroendocrine tumors of the lung. *Cancers (Basel)*. 2012; 4(3): 777-98. doi: 10.3390/cancers4030777.
33. Selvaggi G, Scagliotti GV. Histologic subtype in NSCLC: does it matter? *Oncology (Williston Park)*. 2009; 23(13): 1133-40.
34. Aydin E., Yazici U., Gulgosteren M. et al. Long-term outcomes and prognostic factors of patients with surgically treated pulmonary carcinoid: our institutional experience with 104 patients. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2011; 39: 549-554. doi: 10.1016/j.ejcts.2010.08.010.
35. 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.
36. Filosso PL, Rena O, Donati G et al. Bronchial carcinoid tumors: surgical management and long-term outcome. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2002; 123: 303-309.
37. Kaifi JT, Kayser G, Ruf J, Passlick B. The diagnosis and treatment of bronchopulmonary carcinoid. *Dtsch Arztebl Int*. 2015; 112(27-28): 479-85. doi: 10.3238/arztebl.2015.0479.
38. Rubin de Celis Ferrari AC, Glasberg J, Riechelmann RP. Carcinoid syndrome: update on the pathophysiology and treatment. *Clinics (Sao Paulo)*. 2018; 73 (suppl 1): e490s. doi: 10.6061/clinics/2018/e490s.
39. Mota JM, Sousa LG, Riechelmann RP. Complications from carcinoid syndrome: review of the current evidence. *Ecancermedicalscience*. 2016; 10: 662. doi: 10.3332/ecancer.2016.662.
40. Aniszewski JP, Young WF Jr, Thompson GB et al. Cushing syndrome due to ectopic adrenocorticotrophic hormone secretion. *World J Surg* 2001; 25: 934-40. doi: 10.1007/s00268-001-0032-5.
41. Афанасьев С.Г., Авдеев С.В., Пак А.В. и др. Опыт лечения АКТГ-эктопированной опухоли легкого. *Сибирский онкологический журнал*. 2009; 6(36): 83-86.
42. Pelosof LC, Gerber DE. Paraneoplastic syndromes: an approach to diagnosis and treatment. *Mayo Clin Proc*. 2010; 85(9): 838-54. doi: 10.4065/mcp.2010.0099.
43. Veronesi G, Morandi U, Alloisio M et al. Large cell neuroendocrine carcinoma of the lung: a retrospective analysis of 144 surgical cases. *Lung Cancer* 2006;53(1): 111-115. doi: 10.1016/j.lungcan.2006.03.007.
44. Rossi G, Cavazza A, Marchioni A et al. Role of chemotherapy and the receptor tyrosine kinases KIT, PDGFRalpha, PDGFRbeta, and Met in large-cell neuroendocrine carcinoma of the lung. *J Clin Oncol* 2005; 23(34): 8774-85. doi: 10.1200/JCO.2005.02.8233.
45. Isgrò MA, Bottoni P, Scatena R. Neuron-specific enolase as a biomarker: biochemical and clinical aspects. *Adv Exp Med Biol*. 2015; 867: 125-43. doi: 10.1007/978-94-017-7215-0_9.
46. Lamy PJ, Grenier J, Kramar A, Pujol JL Progastrin-releasing peptide, neuron specific enolase and chromogranin A as serum markers of small cell lung cancer. *Lung Cancer*. 2000; 29: 197. doi: 10.1016/s0169-5002(00)00113-6.
47. Caplin ME, Baudin E, Ferolla P et al. Pulmonary neuroendocrine (carcinoid) tumors: European Neuroendocrine Tumor Society expert consensus and recommendations for best practice for typical and atypical pulmonary carcinoids. *Annals of Oncology*. 2015; 26: 1604. doi: 10.1093/annonc/mdv041.
48. Taneja TK, Sharma S. Markers of small cell lung cancer. *World Journal of Surgical Oncology*. 2004; 2: 10-10. doi: 10.1186/1477-7819-2-10.
49. Tutar N, Yetkin NA, Yazıcı C et al. Clinical significance of progastrin-releasing peptide, neuron-specific enolase, chromogranin a, and squamous cell cancer antigen in pulmonary neuroendocrine tumors. *Turk J Med Sci*. 2019; 49(3): 774-781. doi: 10.3906/sag-1810-147.
50. Zwiebel BR, Austin JH, Grimes MM. Bronchial carcinoid tumors: assessment with CT of location and intratumoral calcification in 31 patients. *Radiology*. 1991; 179: 483-486.

51. Трахтенберг А.Х., Колбанов К.И., Франк Г.А. и др. Особенности диагностики и лечения карциноидных опухолей легких. *Атмосфера. Пульмонология и аллергология*. 2009; 1: 2-6.
52. Squerzanti A., Basteri V., Antinolfi G. et al. Bronchial carcinoid tumors: clinical and radiological correlation. *Radiol Med (Torino)* 2002; 104(4): 273-84.
53. Dettner FC. Management of carcinoid tumors. *Ann Thorac Surg*. 2010; 89(3): 998-1005. doi: 10.1016/j.athoracsur.2009.07.097.
54. Jeung Mi-Y., Gasser B., Gangi A. et al. Bronchial carcinoid tumors of the thorax: spectrum of radiologic findings. *Radiographics*. 2002; 22: 351-365. doi: 10.1148/radiographics.22.2.g02mr01351.
55. Алексеева Т.Р., Смирнова Е.А., Чистякова О.В. и др. Лучевая диагностика нейроэндокринных опухолей. *Фарматека*. 2011; 16: 104-110.
56. Paillas W., Mono-Sibilot D., Lantuejoul S. et al. Bronchial carcinoid tumors: role of imaging for diagnosis and local staging. *J. Radiol*. 2004; 85(10 Pt 1): 1711-9. doi: 10.1016/s0221-0363(04)97736-0.
57. Panunzio A, Sartori P. Lung cancer and radiological imaging. *Curr Radiopharm*. 2020; 13(3): 238-242. doi: 10.2174/1874471013666200523161849.
58. Бурякина С.А., Кармазановский Г.Г., Волеводз Н.Н. и др. КТ-признаки нейроэндокринных опухолей и их взаимосвязь с АКТГ-эктопическим синдромом. *Российский электронный журнал лучевой диагностики*. 2018; 8(4): 56-72. doi: 10.21569/2222-7415-2018-8-4-56-72.
59. Travis WD. Advances in neuroendocrine lung tumors. *Ann Oncol*. 2010; 21(7): 65-71. doi: 10.1093/annonc/mdq380.
60. Oshiro Y, Kusumoto M, Matsuno Y et al. CT findings of surgically resected large cell neuroendocrine carcinoma of the lung in 38 patients. *AJR Am J Roentgenol*. 2004; 182(1): 87-91. doi: 10.2214/ajr.182.1.1820087
61. Jung K. J., Lee K. S., Han J. et al. Large cell neuroendocrine carcinoma of the lung: clinical, CT, and pathologic findings in 11 patients. *J Thorac Imaging*. 2001; 16(3): 156-162. PMID: 11428414.
62. Jaykel TJ, Clark MS, Adamo DA et al. Thoracic positron emission tomography: 18F-fluorodeoxyglucose and beyond. *J Thorac Dis*. 2020; 12(11): 6978-699. doi: 10.21037/jtd-2019-cptn-09.
63. Kayani I., Conry B. G., Groves A.M. et al. A Comparison of 68Ga-DOTATATE and 18F-FDG PET/CT in Pulmonary neuroendocrine tumors. *J. Nucl. Med*. 2009; 50: 1927-1932. doi: 10.2967/jnumed.109.066639.
64. Deppen SA, Liu E, Blume JD et al. Safety and efficacy of 68Ga-DOTATATE PET/CT for diagnosis, staging, and treatment management of neuroendocrine tumors. *J Nucl Med* 2016; 57: 708-14. doi: 10.2967/jnumed.115.163865.
65. Treglia G, Castaldi P, Rindi G et al. Diagnostic performance of Gallium-68 somatostatin receptor PET and PET/CT in patients with thoracic and gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours: a meta-analysis. *Endocrine*. 2012; 42(1): 80-87. doi: 10.1007/s12020-012-9631-1.
66. Jiang Y, Hou G, Cheng W. The utility of 18F-FDG and 68Ga-DOTA-Peptide PET/CT in the evaluation of primary pulmonary carcinoid: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2019; 98(10): e14769. doi: 10.1097/MD.00000000000014769.
67. Thomas R, Christopher DJ, Balamugesh T et al. Clinico-pathologic study of pulmonary carcinoid tumours: a retrospective analysis and review of literature. *Respir Med*. 2008; 102: 1611-1614. doi: 10.1016/j.rmed.2008.05.003.
68. Gao Y, Moua T, Midthun DE et al. Diagnostic yield and bleeding complications associated with bronchoscopic biopsy of endobronchial carcinoid tumors. *J Bronchology Interv Pulmonol*. 2020; 27(3): 184-189. doi: 10.1097/LBR.0000000000000639.
69. Dixon RK, Britt EJ, Netzer GA et al. Ten-year single center experience of pulmonary carcinoid tumors and diagnostic yield of bronchoscopic biopsy. *Lung*. 2016; 194(6): 905-910. doi: 10.1007/s00408-016-9932-x.
70. Соколов В.В., Чиссов В.И., Трахтенберг А.Х. и др. Возможности эндотрахеальной и эндобронхиальной хирургии и терапии в онкологии. *Онкохирургия*. 2010; 2(1): 4-13.
71. Mohan A, Harris K, Bowling MR et al. Therapeutic bronchoscopy in the era of genotype directed lung cancer management. *J Thorac Dis*. 2018; 10(11): 6298-6309. doi: 10.21037/jtd.2018.08.14.
72. Shepherd RW, Radchenko C. Bronchoscopic ablation techniques in the management of lung cancer. *Ann Transl Med*. 2019; 7(15): 362. doi: 10.21037/atm.2019.04.47.
73. Yasufuku K, Nakajima T, Motoori K et al. Comparison of endobronchial ultrasound, positron emission tomography, and CT for lymph node staging of lung cancer. *Chest* 2006; 130: 710-718. doi: 10.1378/chest.130.3.710.
74. Piro R, Tonelli R, Taddei S et al. Atypical diagnosis for typical lung carcinoid. *BMC Pulm Med*. 2019; 19(1): 168. doi: 10.1186/s12890-019-0929-0.
75. Bostanci K, Solano JR, Becker HD. Is there a role of EBUS in the decision-making of endoscopic treatment for carcinoid tumors? *Eur Respir J* 2011; 38: 231. doi: 10.1183/09031936.00016611.
76. Reuling E, Dickhoff C, Plaisier PW et al. Endobronchial treatment for bronchial carcinoid: patient selection and predictors of outcome. *Respiration* 2018; 95: 220-227. doi: 10.1159/000484984.
77. Song P, Zang R, Liu L et al. Long-term outcomes and prognostic factors of patients with surgically treated pulmonary atypical carcinoid tumors: our institutional experience with 68 patients. *J Thorac Dis* 2018; 10: 4204-4211. doi: 10.21037/jtd.2018.06.88.
78. Kaifi J.T, Kayser G., Ruf J., Passlick B. The diagnosis and treatment of bronchopulmonary carcinoid. *Dtsch Arztebl Int*. 2015; 112(27-28): 479-85. doi: 10.3238/arztebl.2015.0479.
79. Bini A., Brandolini J., Cassanelli N. et al. Typical and atypical pulmonary carcinoids: our institutional experience. *Interact CardioVasc Thorac Surg* 2008; 7: 415-418. doi: 10.1510 / icvts.2007.173328.

80. Dewan R.K, Kesieme E.B., Ramchandani R. Surgical treatment for tracheobronchial carcinoid tumors: a 16-year experience. *Asian Cardiovascular and Thoracic Annals* 2012; 20: 53-57. doi: 10.1177/0218492311433775.
81. Machuca T.N., Cardoso P.F., Camargo S.M. et al. Surgical treatment of bronchial carcinoid tumors: a single-center experience. *Lung Cancer*. 2010; 70(2): 158-62. doi: 10.1016/j.lungcan.2010.01.015.
82. Fiala P., Petraskova K., Cernohorsky S. et al. Bronchial carcinoid tumors: long-term outcome after surgery. *Neoplasma*. 2003; 50(1): 60-65.
83. Nicholson A.G., Tsao M.S., Beasley M.B. et al. The 2021 WHO Classification of Lung Tumors: Impact of advances since 2015. *J. Thorac. Oncol.* 2021; 17: 362-387. doi: 10.1016/j.jtho.2021.11.003.
84. Lin X, Saad RS, Luckasevic TM et al. Diagnostic value of CDX-2 and TTF-1 expressions in separating metastatic neuroendocrine neoplasms of unknown origin. *Appl Immunohistochem Mol Morphol*. 2007; 15: 407-414. doi: 10.1097/01.pai.0000210416.53493.0f.
85. Raso MG, Bota-Rabasedas N, Wistuba II. Pathology and classification of SCLC. *Cancers (Basel)*. 2021; 13(4): 820. doi: 10.3390/cancers13040820.
86. Travis W.D., Brambilla E., Nicholson A.G. et al. 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: 1243-1260. doi: 10.1097/JTO.0000000000000630.
87. Григорук О.Г., Цой Д.А., Базулина Л.М., Вихлянов И.В. Мелкоклеточный рак легкого. Цитологическая диагностика. Злокачественные опухоли. 2022; 12(1): 36-43. doi: 10.18027/2224-5057-2022-12-1-36-43.
88. Rudin CM, Brambilla E, Faivre-Finn C, Sage J. Small-cell lung cancer. *Nat Rev Dis Primers*. 2021; 7(1): 3. doi: 10.1038/s41572-020-00235-0.
89. Travis WD. Pathology and diagnosis of neuroendocrine tumors: lung neuroendocrine. *Thorac. Surg. Clin*. 2014; 24(3): 257-66. doi: 10.1016/j.thorsurg.2014.04.001.
90. Baine M.K., Sinard J.H., Cai G., Homer R.J. A semiquantitative scoring system may allow biopsy diagnosis of pulmonary large cell neuroendocrine carcinoma. *Am. J. Clin. Pathol.* 2020; 153: 165-174. doi: 10.1093/ajcp/aqz149.
91. Nicholson S.A., Beasley M.B., Brambilla E. et al. Small cell lung carcinoma (SCLC): a clinicopathologic study of 100 cases with surgical specimens. *Am. J. Surg. Pathol.* 2002; 26(9): 1184-97. doi: 10.1097/00000478-200209000-00009.
92. WHO Classification of tumours editorial board. Thoracic tumours. 5th ed. Lyon (France): International Agency for Research on Cancer. 2021. <https://www.iarc.who.int/news-events/publication-of-the-who-classification-of-tumours-5th-edition-volume-5-thoracic-tumours>.
93. Andrini E, Marchese PV, De Biase D et al. Large cell neuroendocrine carcinoma of the lung: current understanding and challenges. *Clin Med*. 2022; 11(5): 1461. doi: 10.3390/jcm11051461.
94. Rekhtman N. Lung neuroendocrine neoplasms: recent progress and persistent challenges. *Mod Pathol*. 2022; 35(Suppl 1): 36-50. doi: 10.1038/s41379-021-00943-2.
95. Делекторская В.В. Нейроэндокринные опухоли легкого: современная классификация и алгоритм морфологической диагностики. *Успехи молекулярной онкологии*. 2017; 4(2): 46-58. doi: 10.17650/2313-805X-2017-4-2-46-58.
96. Cusumano G., Fournel L., Strano S. et al. Surgical resection for pulmonary carcinoid: long-term results of multicentric study—the importance of pathological n status, more than we thought. *Lung*. 2017; 195(6): 789-798. doi: 10.1007/s00408-017-0056-8.
97. Neuberger M., Hapfelmeier A., Schmidt M. et al. Carcinoid tumours of the lung and the 'PEPPS' approach: evaluation of preoperative bronchoscopic tumour debulking as preparation for subsequent parenchyma-sparing surgery. *BMJ Open Respir Res*. 2015; 2(1): e000090. doi: 10.1136/bmjresp-2015-000090.
98. Escalon J., Detterbeck F. Carcinoid tumors. In: Shields T. LoCicero J.I. Reed C. Feins R. General thoracic surgery. 7th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2009. 1539-1554.
99. Bagheri R., Mashhadi M., Hagh S.Z. et al. Tracheobronchopulmonary carcinoid tumors: analysis of 40 patients. *Ann. Thorac. Cardiovasc. Surg*. 2011; 17: 7-12. doi: 10.5761/atcs.oa.08.01309.
100. Kasprzyk M., Musialkiewicz J., Kolasinski M. et al. Pulmonary carcinoids—analysis of early and long-term surgical treatment outcomes in a group of 90 patients. *Kardiochir Torakochirurgia Pol*. 2017; 14(4): 225-229. doi: 10.5114/kitp.2017.72225.
101. Yang Z., Wang Z., Duan Y., Xu S. Clinicopathological characteristics and prognosis of resected cases of carcinoid tumors of the lung. *Thorac Cancer*. 2016; 7(6): 633-638. doi: 10.1111/1759-7714.12377.
102. Паршин В.Д., Русаков М.А., Паршин А.В., Зулуфова И.Д. Хирургия карциноидной опухоли легких, бронхов и трахеи. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. 2021; 9: 5-11. doi: 10.17116/hirurgia20210915.
103. Aydin E., Yazici U., Gulgosteren M. et al. Long-term outcomes and prognostic factors of patients with surgically treated pulmonary carcinoid: our institutional experience with 104 patients. *Eur. J. Cardiothorac. Surg*. 2011; 39: 549-554. doi: 10.1016/j.ejcts.2010.08.010.
104. Wei S, Hao C, Gong L et al. Survival and bronchial carcinoid tumors: development of surgical techniques in a 30 year experience of 82 patients in China. *Thorac Cancer*. 2012; 3: 48-54. doi: 10.1111/j.1759-7714.2011.00080.x.
105. Nowak K., Karenovics W., Nicholson A. G. et al. Pure bronchoplastic resections of the bronchus without pulmonary resection for endobronchial carcinoid tumours. *Interact CardioVasc Thorac Surg* 2013; 17: 291-295. doi: 10.1093/icvts/ivt154.
106. Колбанов К.И., Соколов В.В., Пикин О.В., Франк Г.А. Карциноидные опухоли легких. В кн.: Респираторная медицина / под ред. А.Г. Чучалина. М.: Литтера, 2017. Т. 2. 242-252.

107. Filosso PL, Guerrera F, Falco NR et al. Anatomical resections are superior to wedge resections for overall survival in patients with Stage 1 typical carcinoids. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2019; 55: 273–279. doi: 10.1093/ejcts/ezy250.
108. Rahouma M, Kamel M, Narula N et al. Role of wedge resection in bronchial carcinoid (BC) tumors: SEER database analysis. *J Thorac Dis.* 2019; 11: 1355–1362. doi: 10.21037/jtd.2019.03.89.
109. Bachman KC, Worrell SG, Linden PA et al. Wedge resection offers similar survival to segmentectomy for typical carcinoid tumors. *Semin Thorac Cardiovasc Surg.* 2022; 34: 293–298. doi: 10.1053/j.semtcvs.2021.03.005.
110. Пикин О.В., Трахтенберг А.Х., Соколов В.В. и др. Хирургическое лечение при карциноиде бронха с сохранением всего легкого. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова.* 2015; 3: 19–25. doi: 10.17116/hirurgia2015319-25.
111. Biancosino C, Redwan B, Welker L et al. Surgical strategy and clinical outcome in patients with bronchial carcinoids. *Adv Exp Med Biol.* 2022; 1374: 17–25. doi: 10.1007/5584_2021_668.
112. Пикин О.В., Колбанов К.И., Рудаков Р.В. Изолированная резекция главного бронха с формированием полибронхиального анастомоза при типичном центральном карциноиде. *Российский онкологический журнал.* 2011; 4: 46–48.
113. Dell'Amore A, Chen L, Monaci N et al. Total Lung-sparing surgery for tracheobronchial low-grade malignancies. *Ann Thorac Surg.* 2021; 112: 450–458. doi: 10.1016/j.athoracsur.2020.08.035.
114. Schmid S, Aicher M, Csanadi A. et al. Significance of resection margin in bronchopulmonary carcinoids. *J Surg Res.* 2016; 201(1): 53–58. doi: 10.1016/j.jss.2015.09.036.
115. Solaini L, Bagioni P, Prusciano F et al. Video-assisted thoracic surgery (VATS) lobectomy for typical bronchopulmonary carcinoid tumors. *Surg Endosc.* 2000; 14(12): 1142–5. doi: 10.1007/s004640000259.
116. Seastedt KP, Alyateem GA, Pittala K et al. Characterization of outcomes by surgical management of lung neuroendocrine tumors associated with cushing syndrome. *JAMA Netw Open.* 2021; 4(9): e2124739. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2021.24739.
117. Mercadante E, Alessandrini G, Forcella D et al. Uniportal thoracoscopic left main bronchus resection with new lobar carina reconstruction. *Multimed Man Cardiothorac Surg.* 2020. doi: 10.1510/mmcts.2020.039.
118. Naalsund A, Rostad H, Strøm EH et al. Carcinoid lung tumors—incidence, treatment and outcomes: a population-based study. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2011; 39(4): 565–9. doi: 10.1016/j.ejcts.2010.08.036.
119. Caplin M. E., Baudin E., Ferolla P. et al. Pulmonary neuroendocrine (carcinoid) tumors: European Neuroendocrine Tumor Society expert consensus and recommendations for best practice for typical and atypical pulmonary carcinoids. *Ann. Onc.* 2015; 26: 1604–20. doi: 10.1093/annonc/mdv041.
120. Chiappetta M, Lococo F, Sperduti I et al. Margaritora S. Lymphadenectomy for lung carcinoids: Which factors may predict nodal upstaging? A multi centric, retrospective study. *J Surg Oncol.* 2022; 126(3): 588–598. doi: 10.1002/jso.26912.
121. Ramirez RA, Beyer DT, Diebold AE et al. Prognostic factors in typical and atypical pulmonary carcinoids. *Ochsner J.* 2017; 17(4): 335–340.
122. 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(5): 1781–5.
123. Cusumano G, Fournel L, Strano S et al. Surgical resection for pulmonary carcinoid: long-term results of multicentric study—the importance of pathological N status, more than we thought. *Lung.* 2017; 195(6): 789–798. doi: 10.1007/s00408-017-0056-8.
124. Lou F., Sarkaria I., Pietanza C. et al. Recurrence of pulmonary carcinoid tumors after resection: implications for postoperative surveillance. *Ann Thorac Surg.* 2013; 96(4): 1156–1162. doi: 10.1016/j.athoracsur.2013.05.047.
125. Filosso P.L., Rena O., Guerrera F. et al. Clinical management of atypical carcinoid and large-cell neuroendocrine carcinoma: a multicentre study on behalf of the European Association of Thoracic Surgeons (ESTS) Neuroendocrine Tumours of the Lung Working Group. *Eur J Cardiothorac Surg* 2015; 48: 55–64. doi: 10.1093/ejcts/ezu404.
126. Lococo F, Margaritora S, Cardillo G et al. Bronchopulmonary carcinoids causing Cushing syndrome: results from a multicentric study suggesting a more aggressive behavior. *Thorac Cardiovasc Surg.* 2016; 64(2): 172–81. doi: 10.1055/s-0035-1555125.
127. Brown LM, Cooke DT, Jett JR, David EA. Extent of resection and lymph node assessment for clinical stage T1aN0M0 typical carcinoid tumors. *Ann Thorac Surg.* 2018; 105(1): 207–213. doi: 10.1016/j.athoracsur.2017.07.049.
128. Furqan M., Tien Yu-Yu, Schroeder M.C. et al. Lobar versus sub-lobar surgery for pulmonary typical carcinoid, a population-based analysis. *J Thorac Dis.* 2018; 10(10): 5850–5859. doi: 10.21037/jtd.2018.09.141.
129. Yan T, Wang K, Liu J et al. Wedge resection is equal to segmental resection for pulmonary typical carcinoid patients at localized stage: a population-based analysis. *Peer J.* 2019; 7: e7519. doi: 10.7717/peerj.7519.
130. Cattoni M, Vallières E, Brown LM et al. Sublobar resection in the treatment of peripheral typical carcinoid tumors of the lung. *Ann Thorac Surg.* 2019; 108(3): 859–865. doi: 10.1016/j.athoracsur.2019.04.005
131. Rahouma M., Kamel M., Narula N. et al. Role of wedge resection in bronchial carcinoid (BC) tumors: SEER database analysis. *J Thorac Dis.* 2019; 11(4): 1355–1362. doi: 10.21037/jtd.2019.03.89.
132. Трахтенберг А.Х., Франк Г.А., Пикин О.В. и др. Нейроэндокринные опухоли легких. *Российский онкологический журнал.* 2011; 4: 8–14.
133. Filosso PL, Oliaro A, Ruffini E et al. Outcome and prognostic factors in bronchial carcinoids: a single-

- center experience. *J Thorac Oncol.* 2013; 8(10): 1282-8. doi: 10.1097/JTO.0b013e31829f097a.
134. Dalar L, Ozdemir C, Abul Y et al. Endobronchial treatment of carcinoid tumors of the lung. *Thorac Cardiovasc Surg* 2016; 64(02): 166-171. doi: 10.1055/s-0035-1549274.
135. Pikin O, Ryabov A, Sokolov V et al. Two-stage surgery without parenchyma resection for endobronchial carcinoid tumor. *Ann Thorac Surg.* 2017; 104(6): 1846-1851. doi: 10.1016/j.athoracsur.2017.06.050.
136. Okoye C.C., Jablons D.M., Jahan T.M. et al. Divergent management strategies for typical versus atypical carcinoid tumors of the thoracic cavity. *Am. J. Clin. Oncol.* 2014; 37: 350-355. doi: 10.1097/COC.0b013e31827a7f6d.
137. Kaifi J.T., Kayser G., Ruf J., Passlick B. The diagnosis and treatment of bronchopulmonary carcinoid. *Dtsch. Aerzteblatt Online.* 2015; 112: 479-485. doi: 10.3238/arztebl.2015.0479.
138. Dasari A., Bergsland E.K., Benson A.B. et al. Treatment patterns and clinical outcomes in advanced lung neuroendocrine tumors in real-world settings: a multicenter retrospective chart review study. *Oncologist.* 2019; 24: 1066-1075. doi: 10.1634/theoncologist.2018-0520.
139. Wegner R.E., Abel S., Hasan S. et al. The role of adjuvant therapy for atypical bronchopulmonary carcinoids. *Lung Cancer.* 2019; 131: 90-94. doi: 10.1016/j.lungcan.2019.03.022.
140. Mackley H.B., Videtic G.M.M. Primary carcinoid tumors of the lung: A role for radiotherapy. *Oncology.* 2006; 20: 1537-1543; discussion 1544-1545,1549.
141. Bilski M, Mertowska P, Mertowski S et al. The role of conventionally fractionated radiotherapy and stereotactic radiotherapy in the treatment of carcinoid tumors and large-cell neuroendocrine cancer of the lung. *Cancers (Basel).* 2021; 14(1): 177. doi: 10.3390/cancers14010177.
142. Singh D, Chen Y, Cummings MA, Milano MT. Inoperable pulmonary carcinoid tumors: local control rates with stereotactic body radiotherapy/hypofractionated RT with image-guided radiotherapy. *Clin Lung Cancer.* 2019; 20(3): e284-e290. doi: 10.1016/j.clcc.2019.02.003.
143. Cives M., Strosberg J. Radionuclide therapy for neuroendocrine tumors. *Curr Oncol Rep.* 2017; 19(2): 9. doi: 10.1007/s11912-017-0567-8.
144. Chong CR, Wirth LJ, Nishino M. Chemotherapy for locally advanced and metastatic pulmonary carcinoid tumors. *Lung Cancer.* 2014; 86(2): 241-246. doi: 10.1016/j.lungcan.2014.08.012.
145. Jett JR, Carr LL. Systemic treatment of advanced lung carcinoid tumors: show me the data! *Chest.* 2013; 143: 884-886. doi.org/10.1378/chest.12-2455.
146. Zhang J, Yu Q, He Y et al. Cancers- of metastaticpulmonarycarcinoids and sites of distant metastasis: a population-based study. *Technol Cancer Res Treat.* 2021; 20: 15330338211036528. doi: 10.1177/15330338211036528.
147. Wirth LJ, Carter MR, Janne PA, Johnson BE. Outcome of patients with pulmonary carcinoid tumors receiving chemotherapy or chemoradiotherapy. *Lung Cancer.* 2004; 44: 213-220. doi: 10.1378/chest.12-2455.
148. Phan A, Hoff PM, Chang DZ et al. Targeting vascular endothelial growth factor in advanced carcinoid tumor: a random assignment phase II study of depot octreotide with bevacizumab and pegylated interferon alpha-2b. *J Clin Oncol.* 2008; 26: 1316-1323. doi: 10.1200/JCO.2008.16.7858.
149. Bertino EM, Confer PD, Colonna JE et al. Pulmonary neuroendocrine/carcinoid tumors. *Cancer.* 2009; 115: 4434-4441. doi: 10.1002/cncr.24498.
150. Ekeblad S, Sundin A, Janson ET et al. Temozolomide as monotherapy is effective in treatment of advanced malignant neuroendocrine tumors. *Clin Cancer Res.* 2007; 13: 2986-2991. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-06-2053.
151. Gomes-Porras M, Cárdenas-Salas J, Álvarez-Escolá C. Somatostatin Analogs in Clinical Practice: a Review. *Int J Mol Sci.* 2020; 21(5): 1682. doi: 10.3390/ijms21051682.
152. Ferolla P, Brizzi MP, Meyer T 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: 1652-64. doi: 10.1016/S1470-2045(17)30681-2.
153. Melosky B. Advanced typical and atypical carcinoid tumours of the lung: management recommendations. *Curr Oncol.* 2018; 25(Suppl 1): S86-S93. doi: 10.3747/co.25.3808.
154. Clinical practice guidelines lung and thymic carcinoids. European Society for Medical Oncology. 2021. URL: <https://www.esmo.org/guidelines/endocrine-and-neuroendocrine-cancers/lung-and-thymic-carcinoids>.
155. Papaporfiriou A, Domayer J, Meilinger M et al. Bronchoscopic diagnosis and treatment of endobronchial carcinoid: case report and review of the literature. *Eur Respir Rev.* 2021; 30(159): 200115. doi: 10.1183/16000617.0115-2020.
156. Reuling EMBP, Dickhoff C, Plaisier PW et al. Endobronchial and surgical treatment of pulmonary carcinoid tumors: A systematic literature review. *Lung Cancer.* 2019; 134: 85-95. doi: 10.1016/j.lungcan.2019.04.016.
157. Dincer H E, Podgaetz E, Andrade RS. Pulmonary neuroendocrine tumors: part II. Treatment. *J Bronchology Interv Pulmonol.* 2015; 22(4): 351-6. doi: 10.1097/LBR.0000000000000206.
158. Detterbeck F.C. Management of carcinoid tumors. *Ann Thorac Surg.* 2010; 89(3): 998-1005. doi: 10.1016/j.athoracsur.2009.07.097.
159. Roesel C., Welter S., Kambartel K.O. et al. Prognostic markers in resected large cell neuroendocrine carcinoma: A multicentre retrospective analysis. *J. Thorac. Dis.* 2020; 12: 466-476. doi: 10.21037/jtd.2020.01.07.
160. Filosso PL, Guerrero F, Evangelista A et al. ESTS Lung Neuroendocrine Working Group Contributors. Adjuvant chemotherapy for large-cell neuroendocrine lung carcinoma: results from the European Society for

Thoracic Surgeons Lung Neuroendocrine Tumours Retrospective Database. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2017; 52: 339-45. doi: 10.1093/ejcts/ezx101.

161. Iyoda A., Hiroshima K., Moriya Y. et al. Postoperative recurrence and the role of adjuvant chemotherapy in patients with pulmonary large-cell neuroendocrine carcinoma. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2009; 138: 446-453. doi: 10.1016/j.jtcvs.2008.12.037.

162. Saji H, Tsuboi M, Matsubayashi J et al. Clinical response of large cell neuroendocrine carcinoma of the lung to perioperative adjuvant chemotherapy. *Anticancer Drugs.* 2010; 21: 89-93. doi: 10.1097/CAD.0b013e328330fd79

163. Tanaka Y, Ogawa H, Uchino K et al. Immunohistochemical studies of pulmonary large cell neuroendocrine carcinoma: a possible association between staining patterns with neuroendocrine markers and tumor response to chemotherapy. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2013; 145: 839-46. doi: 10.1016/j.jtcvs.2012.03.036

164. Mazières J., Daste G., Molinier L. et al. Large cell neuroendocrine carcinoma of the lung: Pathological study and clinical outcome of 18 resected cases. *Lung Cancer.* 2002; 37: 287-292. doi: 10.1016/S0169-5002(02)00099-5.

165. Lo H., Abel S., Finley G. et al. Surgical resection versus stereotactic body radiation therapy in early stage bronchopulmonary large cell neuroendocrine carcinoma. *Thorac. Cancer.* 2020; 11: 305-310. doi: 10.1111/1759-7714.13260.

166. Raman V., Jawitz O.K., Yang C.-F.J. et al. Outcomes for surgery in large cell lung neuroendocrine cancer. *J. Thorac. Oncol.* 2019; 14: 2143-2151. doi: 10.1016/j.jtho.2019.09.005.

167. Wakeam E., Adibfar A., Stokes S. et al. Defining the role of adjuvant therapy for early-stage large cell neuroendocrine carcinoma. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2020; 159: 2043-2054.e9. doi: 10.1016/j.jtcvs.2019.09.077.

168. Limonnik V., Abel S., Finley G.G. et al. Factors associated with treatment receipt and overall survival for patients with locally advanced large cell neuroendocrine carcinoma of the lung: a National Cancer Database analysis. *Lung Cancer.* 2020; 150: 107-113. doi: 10.1016/j.lungcan.2020.10.001.

169. Dingemans AC, Früh M, Ardizzoni A et al. Small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. ESMO Guidelines Committee. *Ann Oncol.* 2021; 32(7): 839-853. doi: 10.1016/j.annonc.2021.03.207.

170. Grønberg BH, Halvorsen TO, Fløtten Ø et al. Randomized phase II trial comparing twice daily hyperfractionated with once daily hypofractionated thoracic radiotherapy in limited disease small cell lung cancer. *Acta Oncol.* 2016; 55(5): 591-597. doi: 10.3109/0284186X.2015.1092584.

171. Михина З.П., Борисова Т.Н., Кузьминов А.Е., Бычков М.Б. Локализованная стадия МРЛ. Химиолучевая терапия. В кн.: Мелкоклеточный рак / под ред. М.Б. Бычкова. М.: Фармарус Принт Медиа, 2013. 146–178.

172. De Ruyscher D. Treatment of limited disease small cell lung cancer. *Front Radiat Ther Oncol* 2010; 42: 173-9. doi: 10.1016/S0959-8049(09)70075-9.

173. Бычков М.Б. Мелкоклеточный рак легкого: состояние проблемы к 2013 году и изменения за последние 40 лет. *Злокачественные опухоли.* 2013;1(5): 28-34.

174. Lara PN, Natale R, Crowley J et al. Phase III trial of irinotecan/cisplatin compared with etoposide/cisplatin in extensive-stage small-cell lung cancer: clinical and pharmacogenomic results from SWOG S0124. *J Clin Oncol.* 2009; 27(15): 2530-2535. doi: 10.1200/JCO.2008.20.1061.

175. Yang S, Zhang Z, Wang Q.J Emerging therapies for small cell lung cancer. *Hematol Oncol.* 2019; 12(1): 47. doi: 10.1186/s13045-019-0736-3.

176. Barnes H, See K, Barnett S et al. Surgery for limited-stage small-cell lung cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017; 4(4): Cd011917. doi: 10.1002/14651858.CD011917.pub2.

177. Zhao X, Kallakury B, Chahine JJ et al. Surgical resection of SCLC: prognostic factors and the tumor microenvironment. *J Thorac Oncol.* 2019; 14(5): 914-923. doi: 10.1016/j.jtho.2019.01.019

178. Wakeam E, Acuna SA, Leighl NB et al. Surgery versus chemotherapy and radiotherapy for early and locally advanced small cell lung cancer: a propensity-matched analysis of survival. *Lung Cancer.* 2017; 109: 78-88. doi: 10.1016/j.lungcan.2017.04.021.

179. Asamura H, Goya T, Koshiishi Y, Sohara Y et al. A Japanese Lung Cancer Registry study: prognosis of 13,010 resected lung cancers. *J Thorac Oncol.* 2008; 3(1): 46-52. doi: 10.1097/JTO.0b013e31815e8577.

180. Shioyama Y, Nakamura K, Sasaki T et al. Clinical results of stereotactic body radiotherapy for Stage I small-cell lung cancer: a single institutional experience. *J Radiat Res.* 2013; 54(1): 108-12. doi: 10.1093/jrr/rrs075.

181. Колбанов К.И., Трахтенберг А.Х., Пикин О.В. Возможности хирургии при резектабельном мелкоклеточном раке легкого. *Онкология. Журнал им. П.А. Герцена.* 2017; 6(3): 67-75. doi: 10.17116/onkolog20176367-75.

Информация об авторах

Колбанов Константин Иванович — д. м. н., ведущий научный сотрудник отделения торакальной хирургии Московского научно-исследовательского онкологического института имени П.А. Герцена — филиала ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения РФ; e-mail: kolbanovf@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0536-7613>)

Франк Георгий Авраамович — д. м. н., профессор, академик РАН, заведующий кафедрой патологической анатомии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения РФ; тел.: (495) 946-00-58; e-mail: georgyfrank1@gmail.com