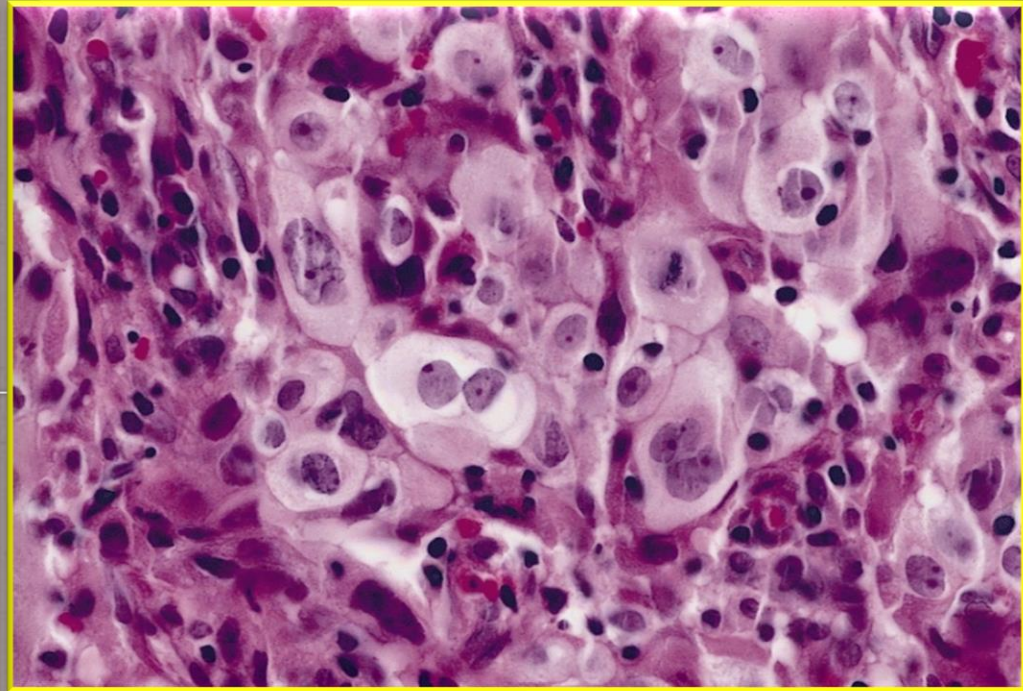
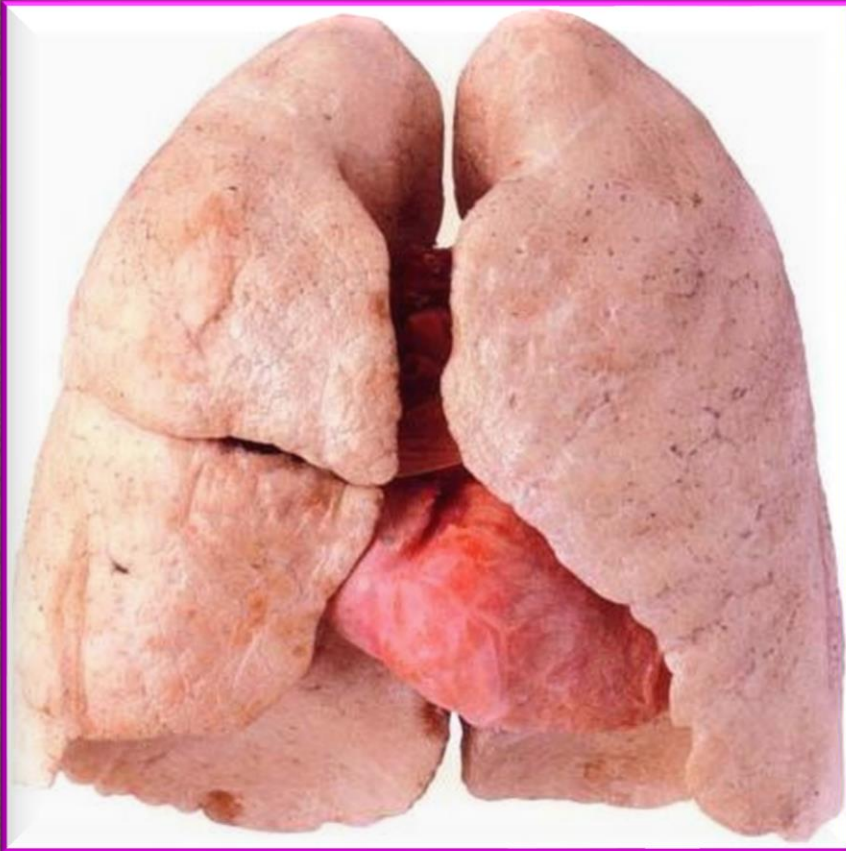


# LCNEC - Large Cell Neuroendocrine Carcinoma - Πνεύμονος



**Νίκος Μπαλταγιάννης**

# LCNEC -Large Cell Neuroendocrine Carcinoma - Πνεύμονος



Travis W, Linnoila R. I, Tsokos MG; Hitchcock, C L, Cutler, GB Jr, Nieman L, Chrousos G, Pass, H, Doppman J:  
Neuroendocrine Tumors of the Lung With Proposed  
Criteria for Large-Cell Neuroendocrine Carcinoma. An  
Ultrastructural, Immunohistochemical, and Flow  
Cytometric Study of 35 Cases. The American Journal of  
Surgical Pathology: June 1991, 15,6 : 529-553.

We propose a fourth category of large-cell neuroendocrine carcinoma (LCNEC), which is characterized by:

- (a) light microscopic NE appearance;
- (b) cells of large size, polygonal shape, low nuclear-cytoplasmic ratio (N:C), coarse nuclear chromatin, and frequent nucleoli;
- (c) high mitotic rate [ $> 10/10$  high-power fields (HPF)] and frequent necrosis; and
- (d) NE features by immunohistochemistry (IHC) or electron microscopy (EM).

# LCNEC -Large Cell Neuroendocrine Carcinoma - Πνεύμονος



Travis W, Linnoila R. I, Tsokos MG; Hitchcock, C L, Cutler, GB Jr, Nieman L, Chrousos G, Pass, H, Doppman J: Neuroendocrine Tumors of the Lung With Proposed Criteria for Large-Cell Neuroendocrine Carcinoma. An Ultrastructural, Immunohistochemical, and Flow Cytometric Study of 35 Cases. The American Journal of Surgical Pathology: June 1991, 15,6 : 529-553.

Προτείνουμε μιά τέταρτη κατηγορία νευροενδοκρινούς καρκινώματος του πνεύμονος, το νευροενδοκρινές καρκίνωμα από μεγάλα κύτταρα large-cell neuroendocrine carcinoma (LCNEC) το οποίο χαρακτηρίζεται από:

**α) νευροενδοκρινικά χαρακτηριστικά στο μικροσκόπιο**

**β) μεγάλα πολυγωνικά κύτταρα με χαμηλή αναλογία πυρήνων/κυτταροπλάσματος**

**γ) υψηλή μιτωτική δραστηριότητα και παρουσία νεκρώσεων**

**δ) με νευροενδοκρινικά στοιχεία στην ανοσοϊστοχημεία και το ηλεκτρονικό μικροσκόπιο**

# LCNEC -Large Cell Neuroendocrine Carcinoma - Πνεύμονος



SERIES, HIGHLIGHTS IN LUNG CANCER.

Edited by C. Brambilla and S. Spiro

Number 3 in this Series

E. Brambilla\*, W.D. Travis, T.V. Colby, B. Corrin, Y. Shimosato:  
The new World Health Organization classification of lung  
tumours .Eur Respir J 2001; 18: 1059–1068.

**The 1999 World Health  
Organization/International Association for  
the Study of Lung Cancer Histo-logical  
Classification of Lung and Pleural Tumours**

# LCNEC -Large Cell Neuroendocrine Carcinoma - Πνεύμονος

## 1.3.2. Small cell carcinoma

### Variant

#### 1.3.2.1. Combined small cell carcinoma

## 1.3.4. Large cell carcinoma

### Variants

#### 1.3.4.1. Large cell neuroendocrine carcinoma

##### 1.3.4.1.1. Combined large cell neuroendocrine carcinoma

##### 1.3.4.2. Basaloid carcinoma

##### 1.3.4.3. Lymphoepithelioma-like carcinoma

##### 1.3.4.4. Clear cell carcinoma

##### 1.3.4.5. Large cell carcinoma with rhabdoid phenotype

## 1.3.7. Carcinoid tumour

### 1.3.7.1. Typical carcinoid

### 1.3.7.2. Atypical carcinoid

**The 1999 World Health Organization/International Association for the Study of Lung Cancer Histo-logical Classification of Lung and Pleural Tumours**

# LCNEC -Large Cell Neuroendocrine Carcinoma - Πνεύμονος



[William D Travis](#) -, [Elisabeth Brambilla](#) -, [Andrew G Nicholson](#) -, [Yasushi Yatabe](#) -, [John H M Austin](#) -, [Mary Beth Beasley](#) -, [Lucian R Chirieac](#) -, [Sanja Dacic](#) -, [Edwina Duhig](#) -, [Douglas B Flieder](#) -, [Kim Geisinger](#) -, [Fred R Hirsch](#) -, [Yuichi Ishikawa](#) -, [Keith M Kerr](#) -, [Masayuki Noguchi](#) -, [Giuseppe Pelosi](#) -, [Charles A Powell](#) -, [Ming Sound Tsao](#) -, [Ignacio Wistuba](#) -, [WHO Panel](#): The 2015 World Health Organization Classification of Lung Tumors: Impact of Genetic, Clinical and Radiologic Advances Since the 2004 Classification. J Thorac Oncol 2015 Sep;10(9):1243-1260.

**The 2015 World Health Organization  
Classification of Lung Tumors: Impact of  
Genetic, Clinical and Radiologic Advances  
Since the 2004 Classification.**

# LCNEC -Large Cell Neuroendocrine Carcinoma - Πνεύμονος

[William D Travis](#) , [Elisabeth Brambilla](#) , [Andrew G Nicholson](#) , [Yasushi Yatabe](#) , [John H M Austin](#) , [Mary Beth Beasley](#) , [Lucian R Chirieac](#) , [Sanja Dacic](#) , [Edwina Duhig](#) , [Douglas B Flieder](#) , [Kim Geisinger](#) , [Fred R Hirsch](#) , [Yuichi Ishikawa](#) , [Keith M Kerr](#) , [Masayuki Noguchi](#) , [Giuseppe Pelosi](#) , [Charles A Powell](#) , [Ming Sound Tsao](#) , [Ignacio Wistuba](#) , [WHO Panel](#): The 2015 World Health Organization Classification of Lung Tumors: Impact of Genetic, Clinical and Radiologic Advances Since the 2004 Classification. J Thorac Oncol 2015 Sep;10(9):1243-1260.

## Neuroendocrine tumors

- **Small cell carcinoma** 8041/3
  - Combined small cell carcinoma 8045/3
- **Large cell neuroendocrine carcinoma** 8013/3
  - Combined large cell neuroendocrine carcinoma 8013/3
- **Carcinoid tumors**
  - Typical carcinoid tumor 8240/3
  - Atypical carcinoid tumor 8249/3

The 2015 World Health Organization Classification of Lung Tumors: Impact of Genetic, Clinical and Radiologic Advances Since the 2004 Classification.

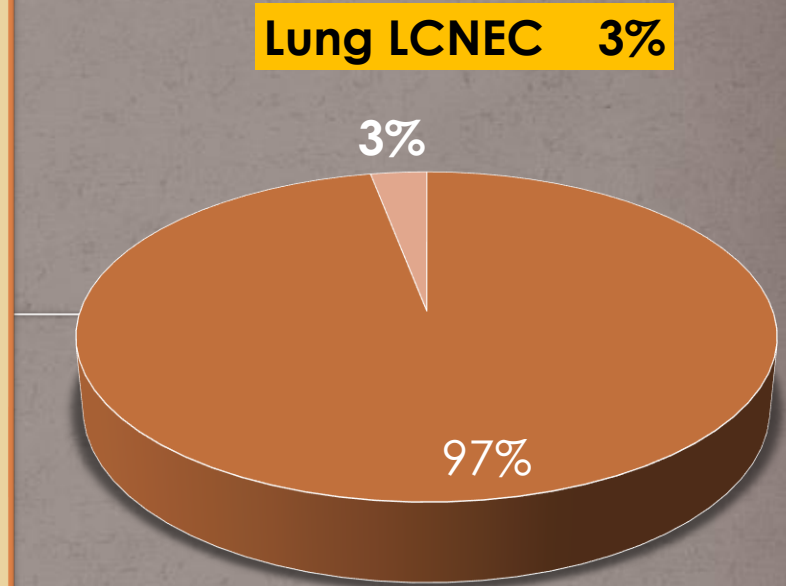


# LCNEC -Large Cell Neuroendocrine Carcinoma - Πνεύμονος

Lung LCNEC: Επίπτωση

# LCNEC -Large Cell Neuroendocrine Carcinoma - Πνεύμονος

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



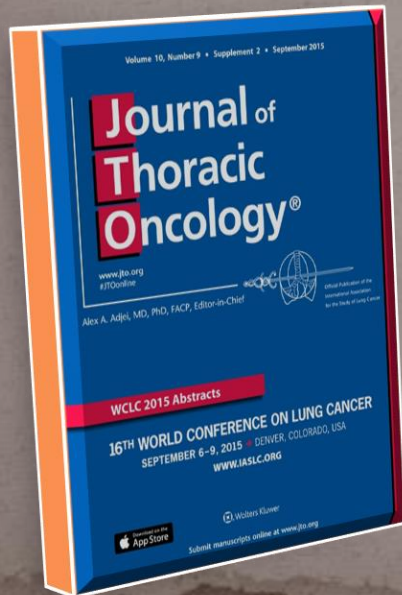
# LCNEC -Large Cell Neuroendocrine Carcinoma - Πνεύμονος

Η επίπτωση του L LCNEC του  
πνεύμονος τα τελευταία χρόνια  
αυξάνεται.

# LCNEC -Large Cell Neuroendocrine Carcinoma - Πνεύμονος



Jules L. Derks, Lizza E. Hendriks, Wieneke A. Buikhuisen, et al.:  
Clinical features of large cell neuroendocrine carcinoma: a  
population-based overview.  
Eur Respir J 2016; 47: 615–624



John M Varlotto -, Laura Nyshel Medford-Davis, Abram  
Recht, John C Flickinger, Eric Schaefer, Dani S Zander, Malcolm M  
DeCamp Should Large Cell Neuroendocrine Lung Carcinoma Be  
Classified and Treated as a Small Cell Lung Cancer or With Other  
Large Cell Carcinomas? J Thorac Oncol 2011 Jun;6(6):1050-8.

# LCNEC -Large Cell Neuroendocrine Carcinoma - Πνεύμονος



[Chong Deng](#) , [San-Gang Wu](#) , [Ye Tian](#) - : Lung Large Cell Neuroendocrine Carcinoma: An Analysis of Patients From the Surveillance, Epidemiology, and End-Results (SEER) Database  
Med Sci Monit 2019 May 16;25:3636-3646.

SEER database (2000 and 2013).  
Η ιστολογική τεκμηρίωση του LCNEC  
κωδικοποιήθηκε ως 8013/3.

2097 ασθενείς με μέση ηλικία τα 65 χρόνια (18–94).

Άνδρες (1155) γυναίκες (942).

# LCNEC -Large Cell Neuroendocrine Carcinoma - Πνεύμονος



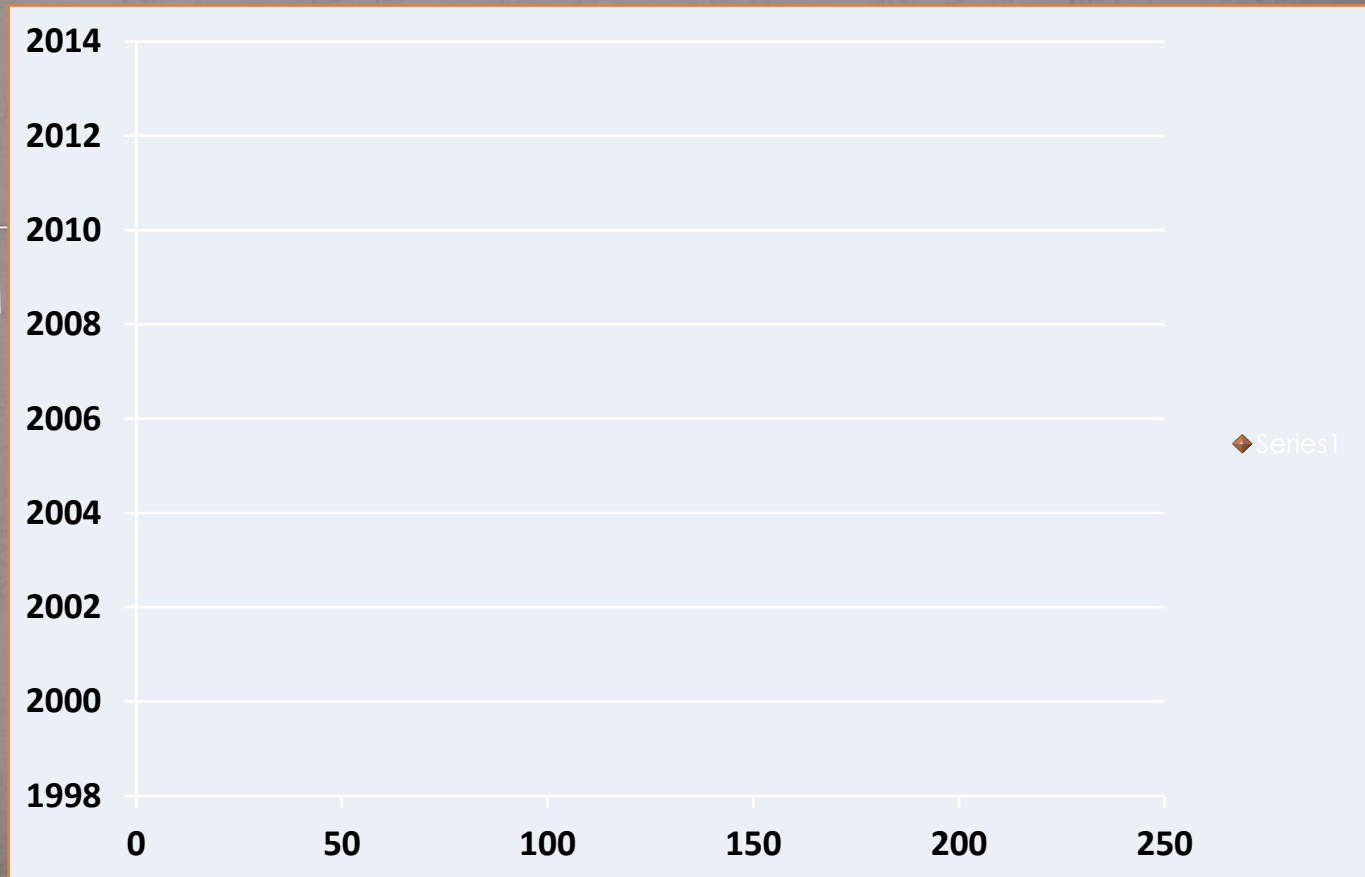
[Chong Deng](#) , [San-Gang Wu](#) , [Ye Tian](#) - : Lung Large Cell Neuroendocrine Carcinoma: An Analysis of Patients From the Surveillance, Epidemiology, and End-Results (SEER) Database  
Med Sci Monit 2019 May 16;25:3636-3646.

Σε αυτή τη μελέτη , μόνο 2 ασθενείς διαγνώστηκαν το 2000 και η συχνότητα εμφάνισης L LCNEC αυξήθηκε σημαντικά το 2001 και σταδιακά τα επόμενα χρόνια.

# LCNEC -Large Cell Neuroendocrine Carcinoma - Πνεύμονος



Chong Deng , San-Gang Wu , Ye Tian - : Lung Large Cell Neuroendocrine Carcinoma: An Analysis of Patients From the Surveillance, Epidemiology, and End-Results (SEER) Database  
Med Sci Monit 2019 May 16;25:3636-3646.



# LCNEC -Large Cell Neuroendocrine Carcinoma - Πνεύμονος



[Chong Deng](#) , [San-Gang Wu](#) , [Ye Tian](#) - : Lung Large Cell Neuroendocrine Carcinoma: An Analysis of Patients From the Surveillance, Epidemiology, and End-Results (SEER) Database  
Med Sci Monit 2019 May 16;25:3636-3646.

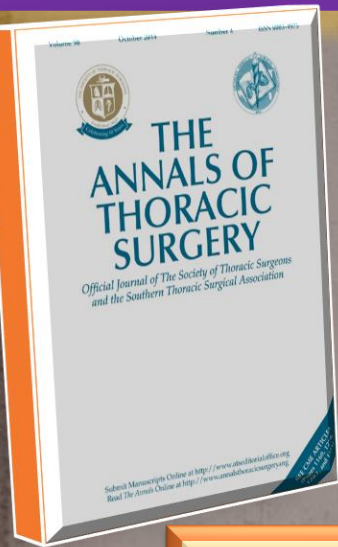
Ο λόγος για αυτήν την αυξανόμενη συχνότητα του Lung LCNEC είναι άγνωστος.

Πιθανολογείται η αυξανόμενη ευαισθητοποίηση και η πρόοδος στην ανοσοϊστοχημεία η οποία κατέχει εξέχουσα θέση στην ιστολογική διάγνωση των παθολογοανατόμων.

# LCNEC -Large Cell Neuroendocrine Carcinoma - Πνεύμονος

□ Lung LCNEC: Κλινικά Χαρακτηριστικά

# LCNEC -Large Cell Neuroendocrine Carcinoma - Πνεύμονος

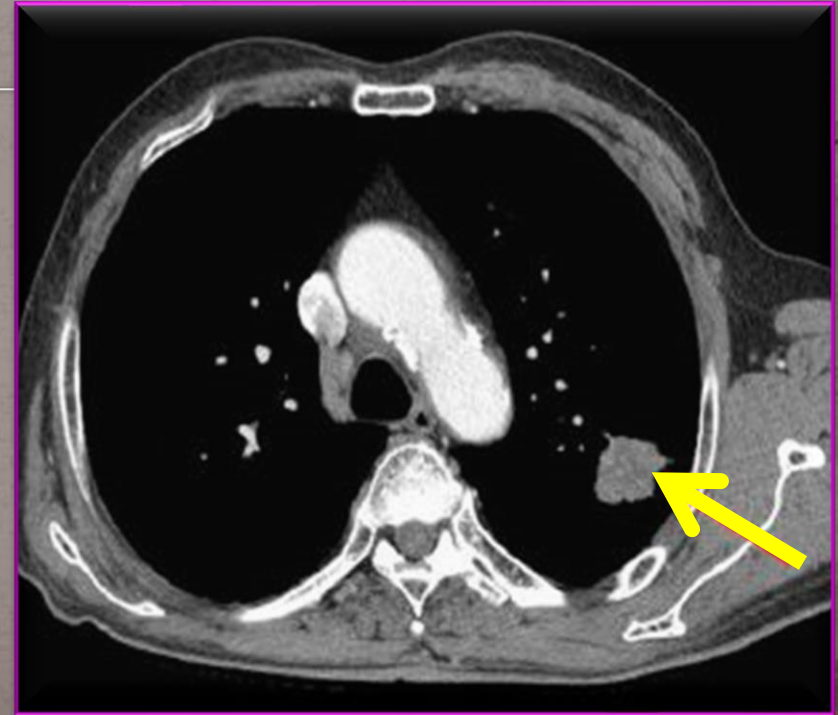
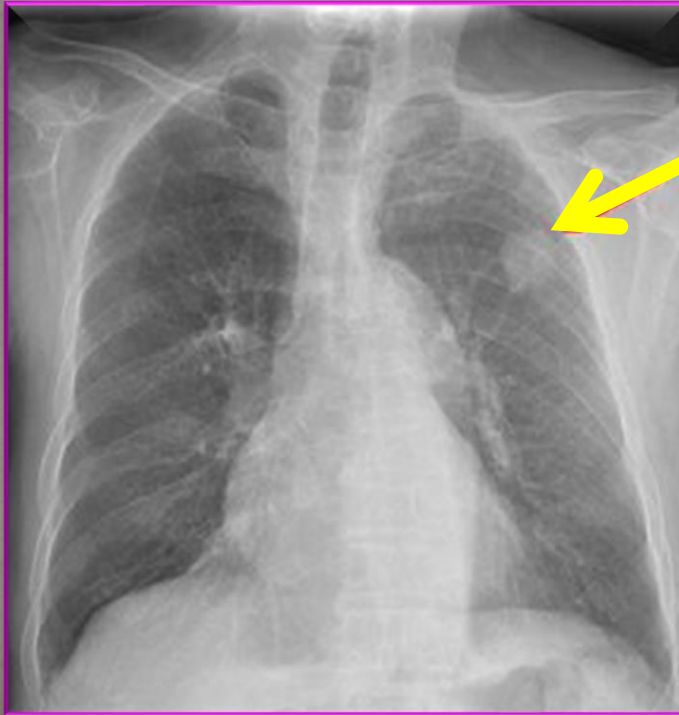
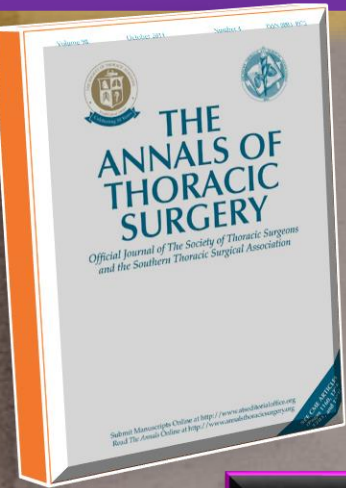


Roesel C, Terjung S, Weinreich G, Gauler T, Theegarten D, Stamatis G, Welter S: A Single-Institution Analysis of the Surgical Management of Pulmonary Large Cell Neuroendocrine Carcinomas. *Ann Thorac Surg.* 2016 May; 101(5):1909-14.

➤ Οι ασθενείς είναι κυρίως άνδρες ηλικίας 62-68 ετών, έχουν ιστορικό καπνίσματος, είναι ασυμπτωματικοί και προσέρχονται σε ποσοστό 85% με περιφερική πνευμονική σκίαση συνήθως ως τυχαίο εύρημα.

# LCNEC -Large Cell Neuroendocrine Carcinoma - Πνεύμονος

Roesel C, Terjung S, Weinreich G, Gauler T, Theegarten D, Stamatis G, Welter S: A Single-Institution Analysis of the Surgical Management of Pulmonary Large Cell Neuroendocrine Carcinomas. *Ann Thorac Surg.* 2016 May; 101(5):1909-14.



# LCNEC -Large Cell Neuroendocrine Carcinoma - Πνεύμονος



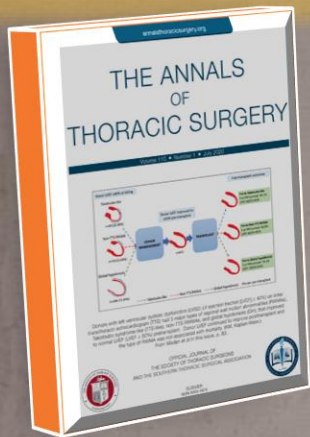
Derks JL, Hendriks LE, Buikhuisen WA, Groen HJ, Thunnissen E, van Suylen RJ, Houben R, Damhuis RA, Speel EJ, Dingemans AM :Clinical features of large cell neuroendocrine carcinoma: a population-based overview. Eur Respir J. 2016 Feb; 47(2):615-24.

➤ Το 40% των ασθενών με LCNEC είναι σταδίου IV την στιγμή της διάγνωσης.

# LCNEC -Large Cell Neuroendocrine Carcinoma - Πνεύμονος

Lung LCNEC: Διάγνωση

# LCNEC -Large Cell Neuroendocrine Carcinoma - Πνεύμονος



Zacharias J, Nicholson AG, Ladas GP, Goldstraw P :Large cell neuroendocrine carcinoma and large cell carcinomas with neuroendocrine morphology of the lung: prognosis after complete resection and systematic nodal dissection. Ann Thorac Surg. 2003 Feb; 75(2):348-52.

- Η μελέτη των Zacharias και συν απέδειξε ότι η εγκαθίδρυση ακριβούς διάγνωσης προεγχειρητικά είναι πολύ δύσκολη.
- Συνήθως η οριστική παθολογοανατομική διάγνωση τίθεται μετεγχειρητικά από την λεπτομερή ανοσοϊστοχημική ανάλυση του χειρουργικού παρασκευάσματος.

# LCNEC -Large Cell Neuroendocrine Carcinoma - Πνεύμονος

. [Yunlong Dong](#) , [Yongwen Li](#) , [Renwang Liu](#) , [Ying Li](#) , [Hongbing Zhang](#) , [Hongyu Liu](#) , [Jun Chen](#) : Secretagogin, a Marker for Neuroendocrine Cells, Is More Sensitive and Specific in Large Cell Neuroendocrine Carcinoma Compared With the Markers CD56, CgA, Syn and Napsin A. *Oncol Lett* 2020 Mar;19(3):2223-2230.



## □ Markers

- ✓ CD56
- ✓ CgA
- ✓ Syn
- ✓ Napsin A
- ✓ Secretagogin -SCGN

# LCNEC -Large Cell Neuroendocrine Carcinoma - Πνεύμονος



. [Yunlong Dong](#) , [Yongwen Li](#) , [Renwang Liu](#) , [Ying Li](#) , [Hongbing Zhang](#) , [Hongyu Liu](#) , [Jun Chen](#) : Secretagoin, a Marker for Neuroendocrine Cells, Is More Sensitive and Specific in Large Cell Neuroendocrine Carcinoma Compared With the Markers CD56, CgA, Syn and Napsin A. *Oncol Lett* 2020 Mar;19(3):2223-2230.

## □ Markers

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

# LCNEC -Large Cell Neuroendocrine Carcinoma - Πνεύμονος



. [Yunlong Dong](#) , [Yongwen Li](#) , [Renwang Liu](#) , [Ying Li](#) , [Hongbing Zhang](#) , [Hongyu Liu](#) , [Jun Chen](#) : Secretagogin, a Marker for Neuroendocrine Cells, Is More Sensitive and Specific in Large Cell Neuroendocrine Carcinoma Compared With the Markers CD56, CgA, Syn and Napsin A. *Oncol Lett* 2020 Mar;19(3):2223-2230.

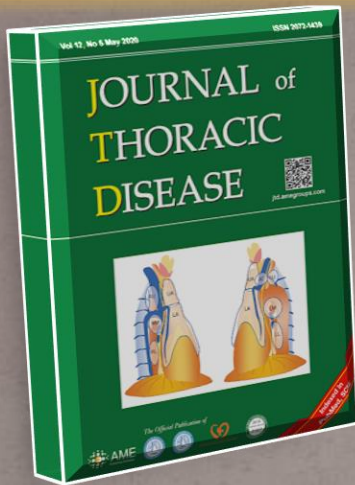
## □ Markers

- Η Sectetagogin -SCGN ανιχνεύθηκε θετική στο 94,1% ασθενείς με LCNEC.

# LCNEC -Large Cell Neuroendocrine Carcinoma - Πνεύμονος

Lung LCNEC: Χειρουργική θεραπεία

# LCNEC -Large Cell Neuroendocrine Carcinoma - Πνεύμονος

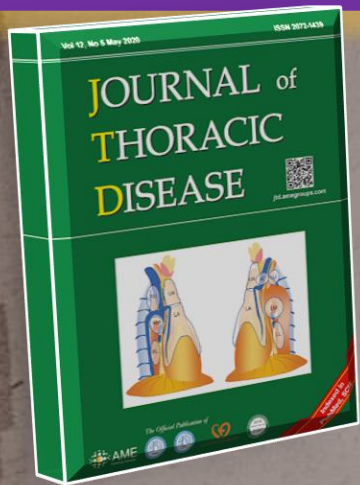


Stefan Welter, Clemens Aigner, and Christian Roesel :The role of surgery in high grade neuroendocrine tumours of the lung. J Thorac Dis. 2017 Nov; 9(Suppl 15): S1474–S1483.

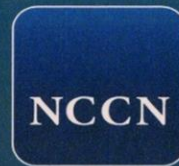
## LCNEC Surgery

The current NCCN treatment guideline recommends the same workup and treatment as other NSCLC tumours.

# LCNEC -Large Cell Neuroendocrine Carcinoma - Πνεύμονος



Stefan Welter, Clemens Aigner, and Christian Roesel :The role of surgery in high grade neuroendocrine tumours of the lung. J Thorac Dis. 2017 Nov; 9(Suppl 15): S1474–S1483.



National Comprehensive  
Cancer Network®

NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®)

## Non-Small Cell Lung Cancer

Version 6.2020 — June 15, 2020

[NCCN.org](http://NCCN.org)

[NCCN Guidelines for Patients®](#)

Continue

# LCNEC -Large Cell Neuroendocrine Carcinoma - Πνεύμονος



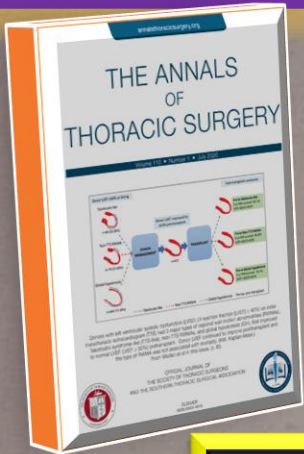
Cao L, Li ZW, Wang M, Zhang TT, Bao B, Liu YP. Clinicopathological characteristics, treatment and survival of pulmonary large cell neuroendocrine carcinoma: a SEER population-based study. PeerJ. 2019 Mar 27;7:e6539.

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

# LCNEC -Large Cell Neuroendocrine Carcinoma - Πνεύμονος

Lung LCNEC: Ασθενείς με νόσο ποιού σταδίου χειρουργούμε;

# LCNEC -Large Cell Neuroendocrine Carcinoma - Πνεύμονος



Zacharias J, Nicholson AG, Ladas GP, Goldstraw P :Large cell neuroendocrine carcinoma and large cell carcinomas with neuroendocrine morphology of the lung: prognosis after complete resection and systematic nodal dissection. Ann Thorac Surg. 2003 Feb; 75(2):348-52.

□ Lung LCNEC surgery

NSCLC						
“Limited disease”					“Advanced disease”	
N0	N0	N1	N1	N2	N3	Any
IA	IB	IIA	IIB	IIIA	IIIB	IV
Surgery					No routine surgery	

# LCNEC -Large Cell Neuroendocrine Carcinoma - Πνεύμονος



Zacharias J, Nicholson AG, Ladas GP, Goldstraw P :Large cell neuroendocrine carcinoma and large cell carcinomas with neuroendocrine morphology of the lung: prognosis after complete resection and systematic nodal dissection. Ann Thorac Surg. 2003 Feb; 75(2):348-52.

SCLC						
"limited disease"				"advanced disease"		
N0	N0	N1	N1	N2	N3	Any
IA	IB	IIA	IIB	IIIA	IIIB	IV
Surgery				No routine surgery		

# LCNEC -Large Cell Neuroendocrine Carcinoma - Πνεύμονος



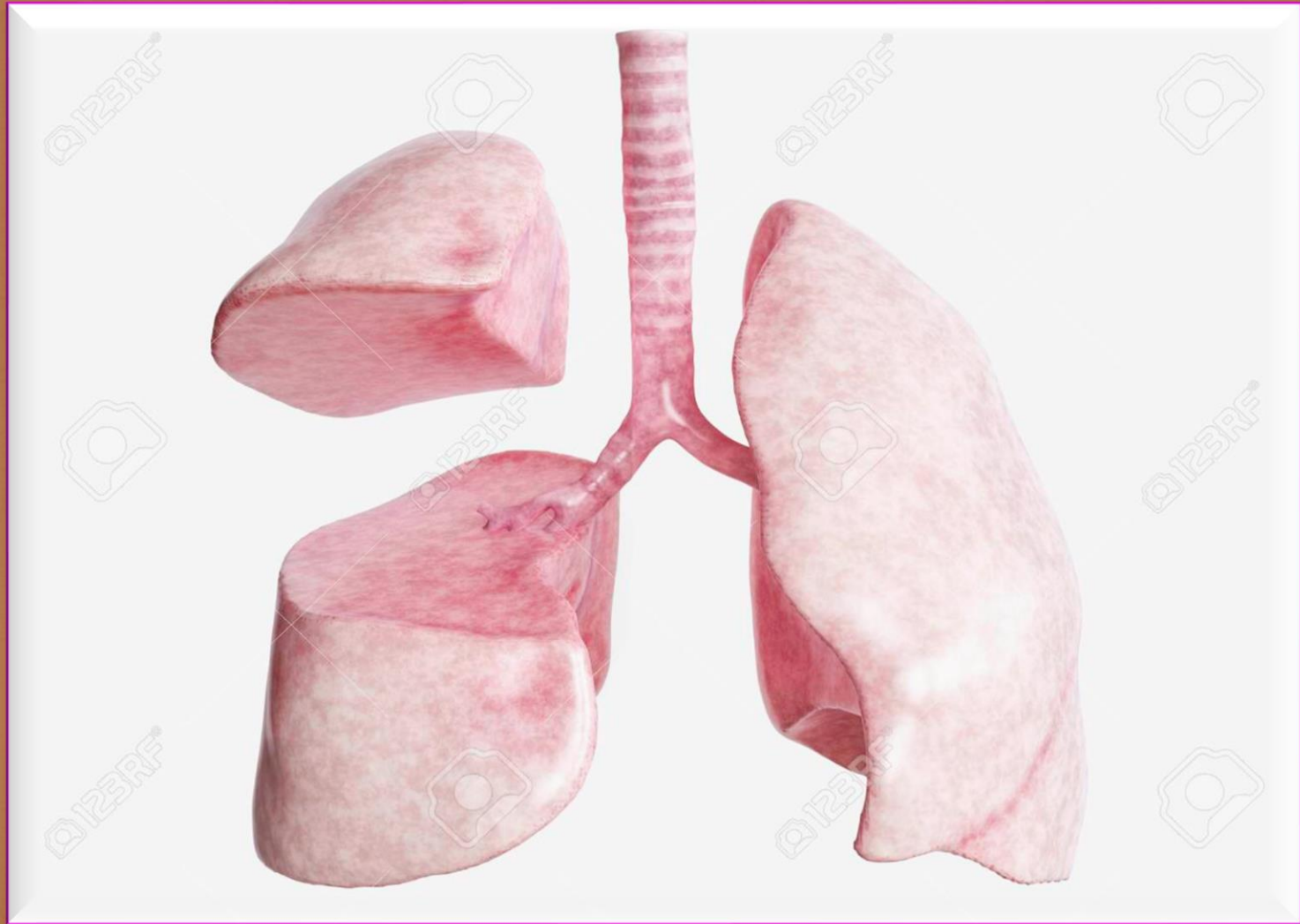
Zacharias J, Nicholson AG, Ladas GP, Goldstraw P :Large cell neuroendocrine carcinoma and large cell carcinomas with neuroendocrine morphology of the lung: prognosis after complete resection and systematic nodal dissection. Ann Thorac Surg. 2003 Feb; 75(2):348-52.

Η εμπειρία έχει αποδείξει ότι καλά διαλεγμένοι ασθενείς με N1 ή N2 νόσο ωφελούνται από τη χειρουργική θεραπεία έστω και αν δεν υπακούουν στις οδηγίες NCCN.

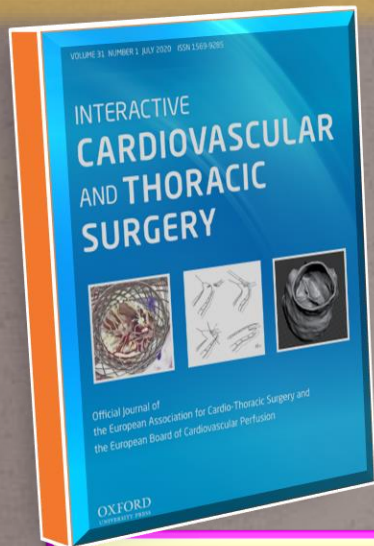
# LCNEC -Large Cell Neuroendocrine Carcinoma - Πνεύμονος

Lung LCNEC: Ποιά η καλύτερη χειρουργική επέμβαση;

# LCNEC -Large Cell Neuroendocrine Carcinoma - Πνεύμονος



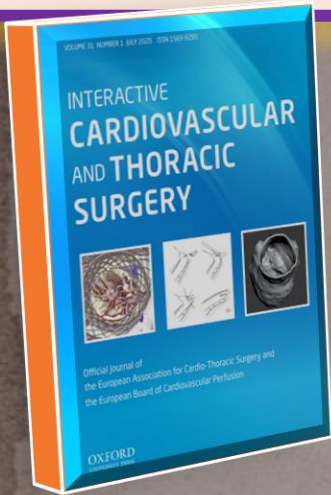
# LCNEC -Large Cell Neuroendocrine Carcinoma - Πνεύμονος



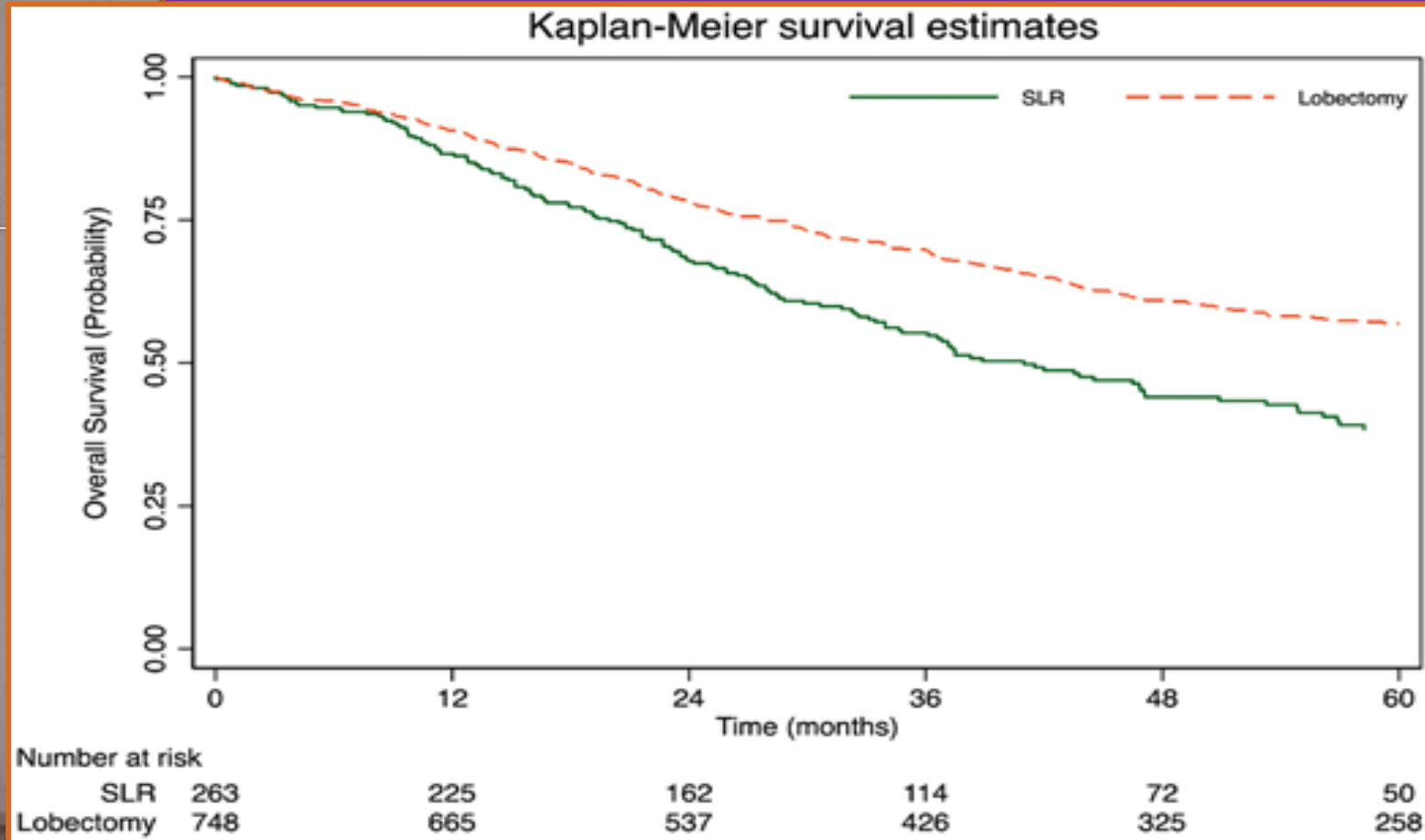
Lutfi W, Schuchert MJ, Dhupar R, Sarkaria I, Christie NA, Yang CJ, Deng JZ, Luketich JD, Okusanya OT. Sublobar resection is associated with decreased survival for patients with early stage large-cell neuroendocrine carcinoma of the lung. Interact Cardiovasc Thorac Surg. 2019 Oct 1;29(4):517-524.

- Η 5-ετής επιβίωση των ασθενών που υποβλήθηκαν σε επεμβάσεις μικρότερες της λοβεκτομής δηλ, (wedge ,τμηματεκτομή) ήταν 41.5% .
- Επί λοβεκτομής η επιβίωση ήταν 60.3%.

# LCNEC -Large Cell Neuroendocrine Carcinoma - Πνεύμονος

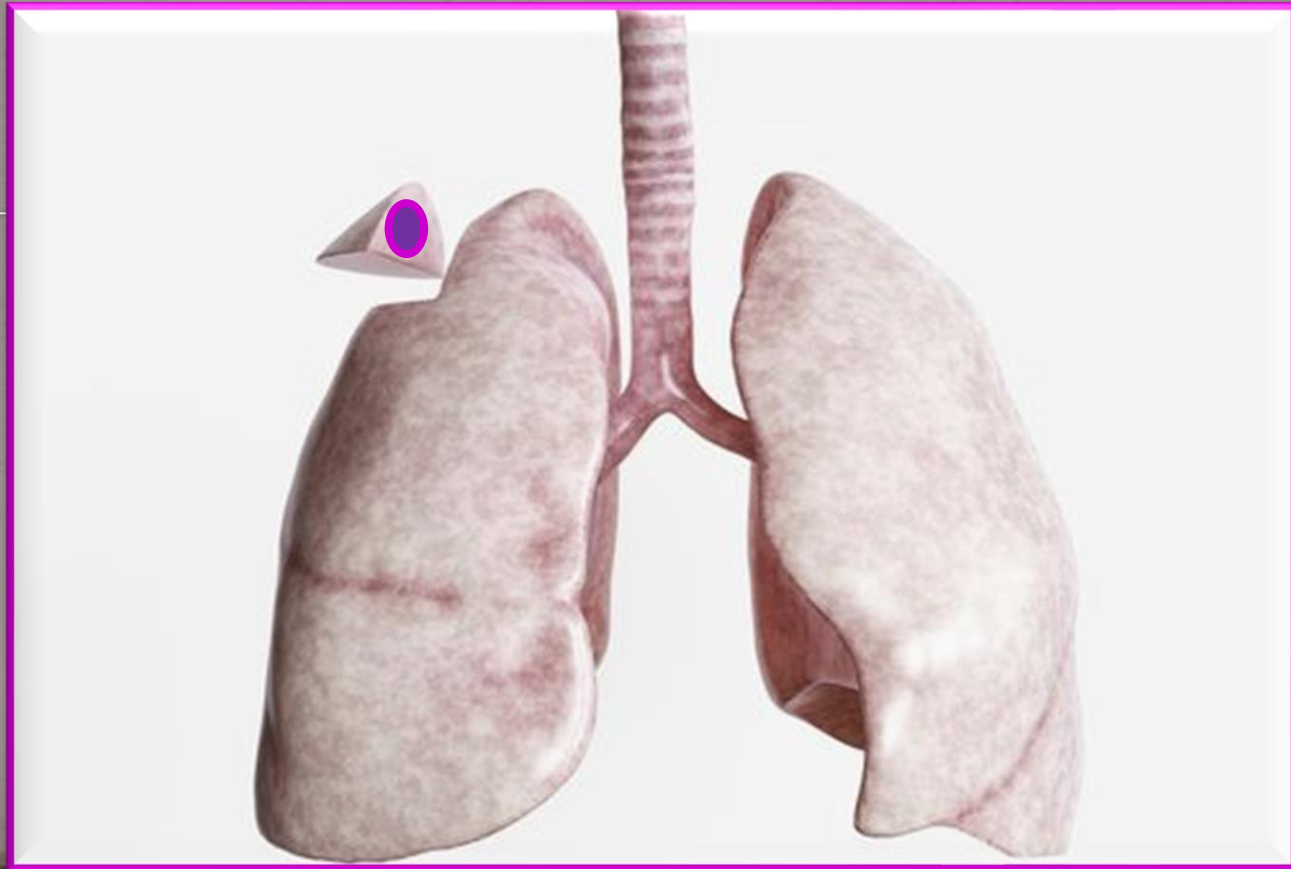
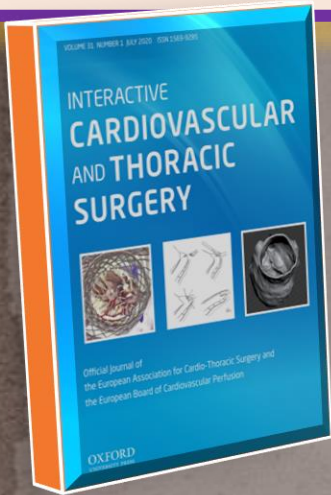


Lutfi W, Schuchert MJ, Dhupar R, Sarkaria I, Christie NA, Yang CJ, Deng JZ, Luketich JD, Okusanya OT. Sublobar resection is associated with decreased survival for patients with early stage large-cell neuroendocrine carcinoma of the lung. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2019 Oct 1;29(4):517-524.

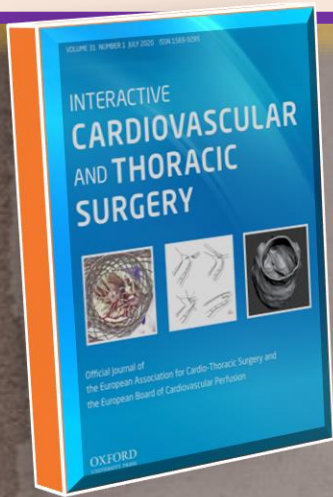


# LCNEC -Large Cell Neuroendocrine Carcinoma - Πνεύμονος

Lutfi W, Schuchert MJ, Dhupar R, Sarkaria I, Christie NA, Yang CJ, Deng JZ, Luketich JD, Okusanya OT. Sublobar resection is associated with decreased survival for patients with early stage large-cell neuroendocrine carcinoma of the lung. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2019 Oct 1;29(4):517-524.



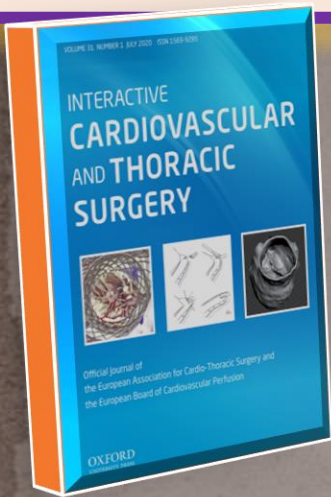
# LCNEC -Large Cell Neuroendocrine Carcinoma - Πνεύμονος



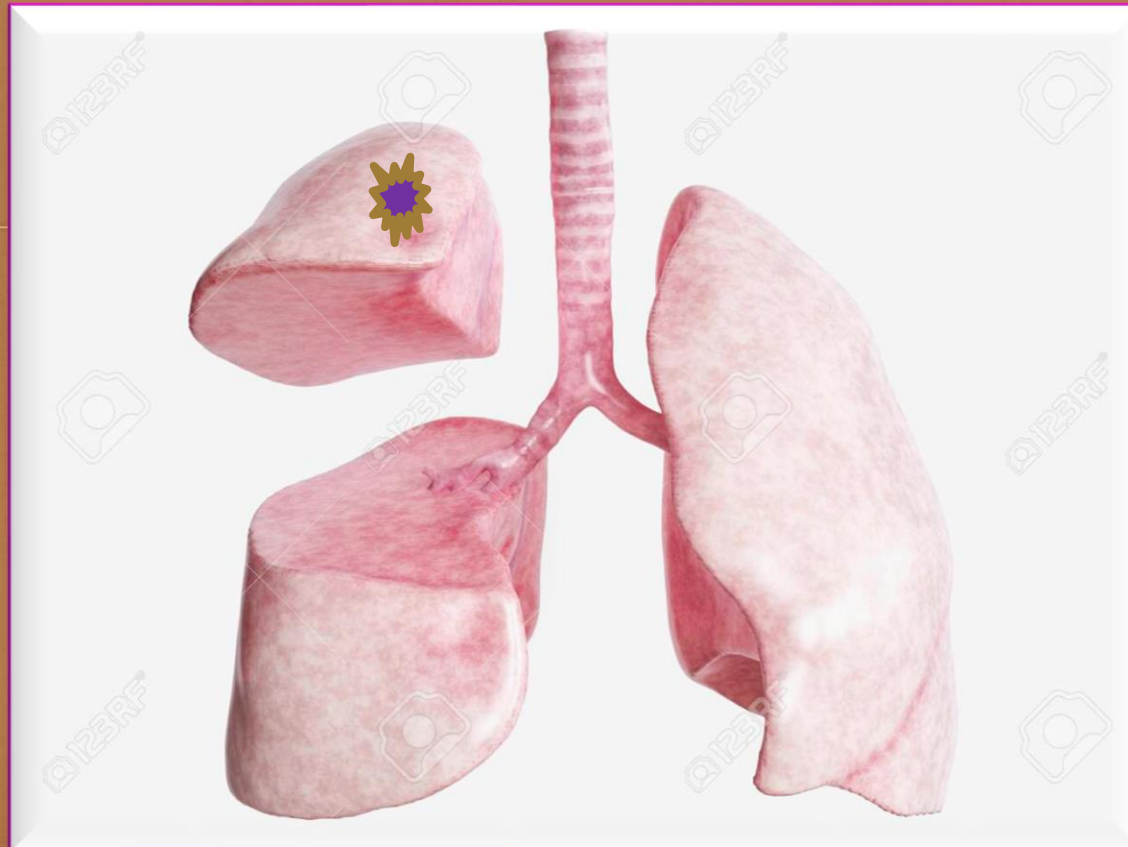
Lutfi W, Schuchert MJ, Dhupar R, Sarkaria I, Christie NA, Yang CJ, Deng JZ, Luketich JD, Okusanya OT. Sublobar resection is associated with decreased survival for patients with early stage large-cell neuroendocrine carcinoma of the lung. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2019 Oct 1;29(4):517-524.



# LCNEC -Large Cell Neuroendocrine Carcinoma - Πνεύμονος



Lutfi W, Schuchert MJ, Dhupar R, Sarkaria I, Christie NA, Yang CJ, Deng JZ, Luketich JD, Okusanya OT. Sublobar resection is associated with decreased survival for patients with early stage large-cell neuroendocrine carcinoma of the lung. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2019 Oct 1;29(4):517-524.



# LCNEC -Large Cell Neuroendocrine Carcinoma - Πνεύμονος

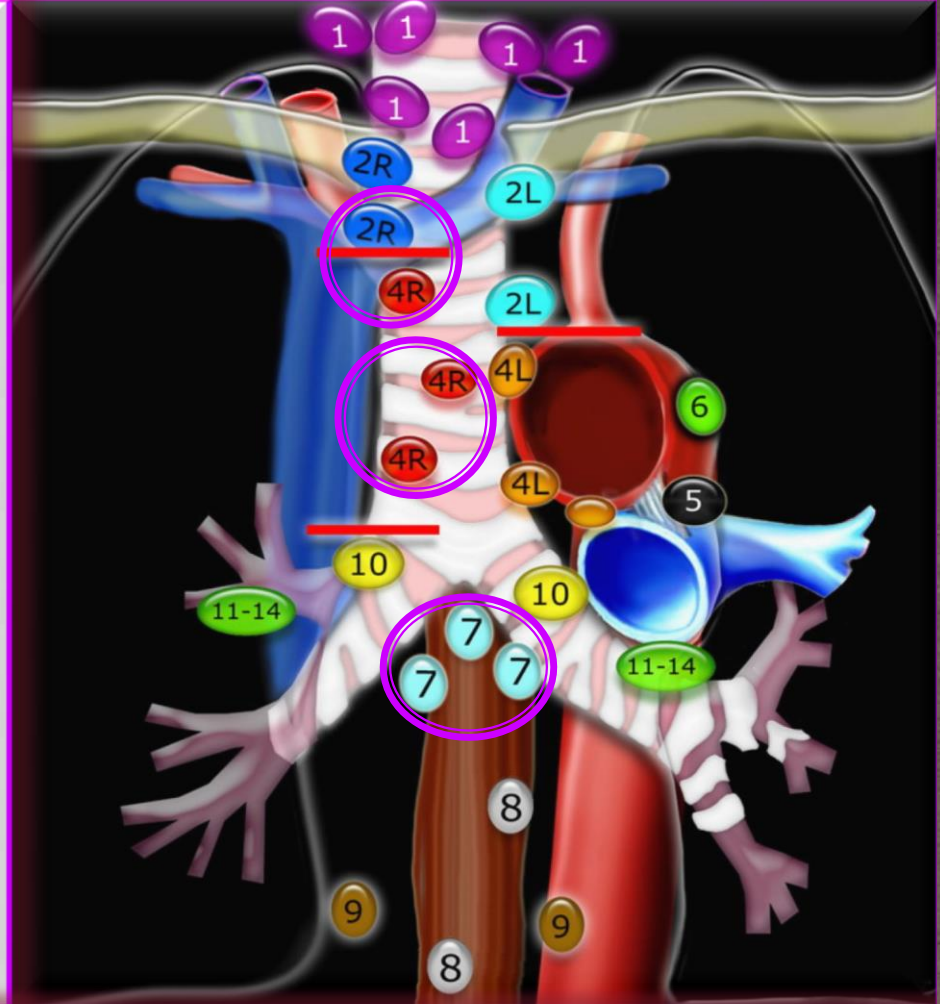


# LCNEC -Large Cell Neuroendocrine Carcinoma - Πνεύμονος



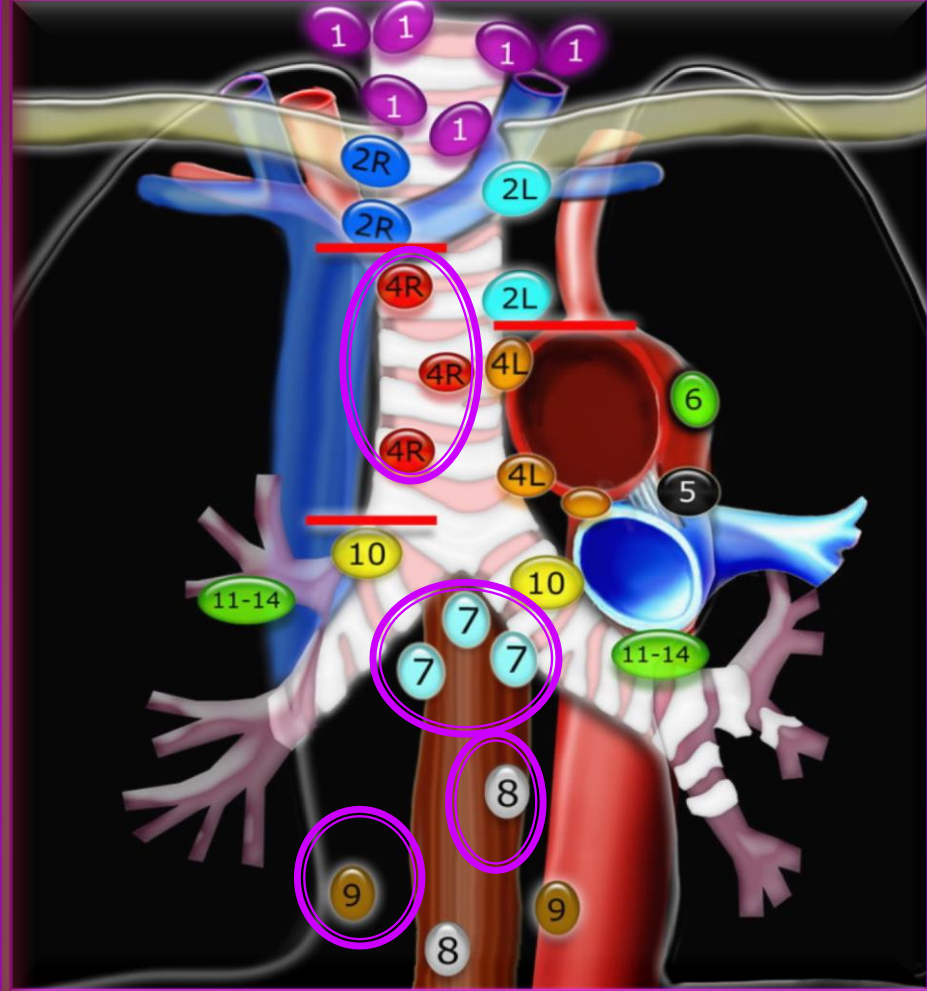
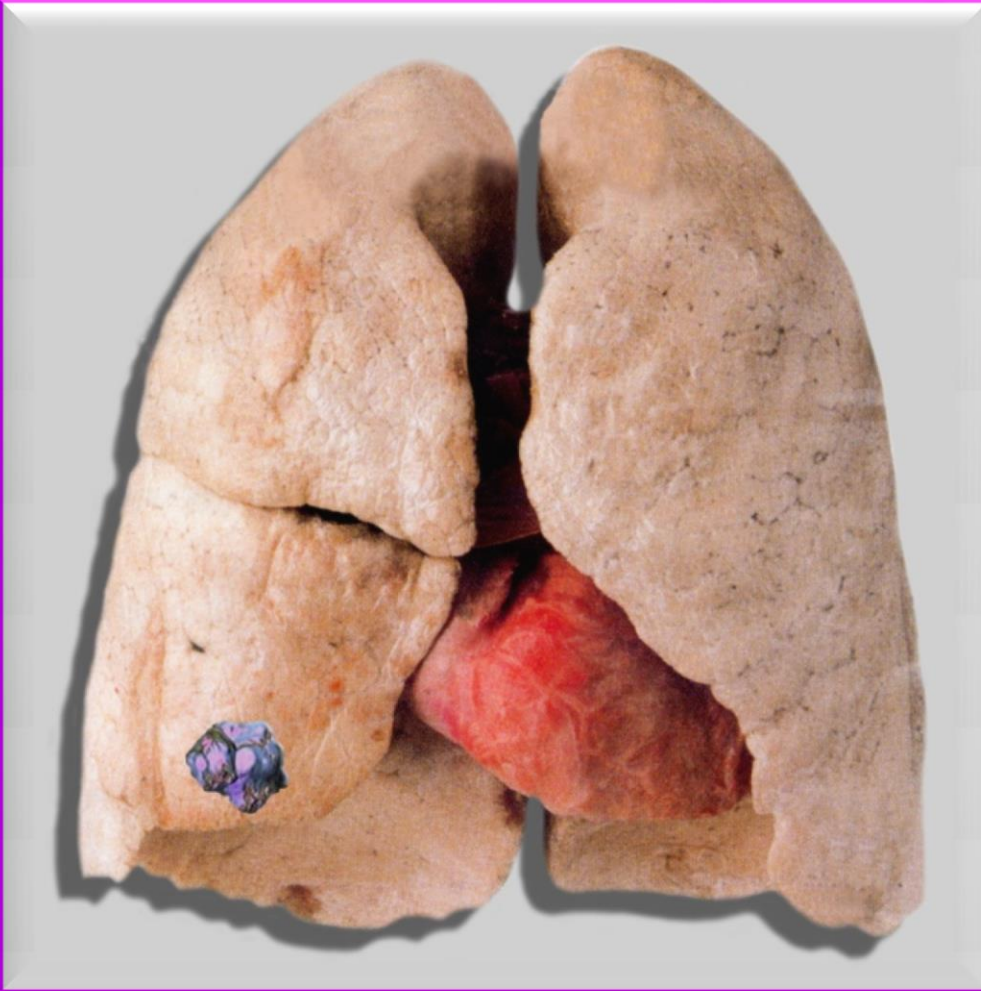
Fasano M, Della Corte CM, Papaccio F, Ciardiello F, Morgillo F. Pulmonary Large-Cell Neuroendocrine Carcinoma: From Epidemiology to Therapy. *JThorac Oncol.* 2015 Aug;10(8):1133-41.

- Κατά τη διάγνωση του LCNEC συνυπάρχει λεμφαδενική συμμετοχή σε ποσοστό 60-80% και
- απομεταστασμένες μεταστάσεις σε ποσοστό 40%.



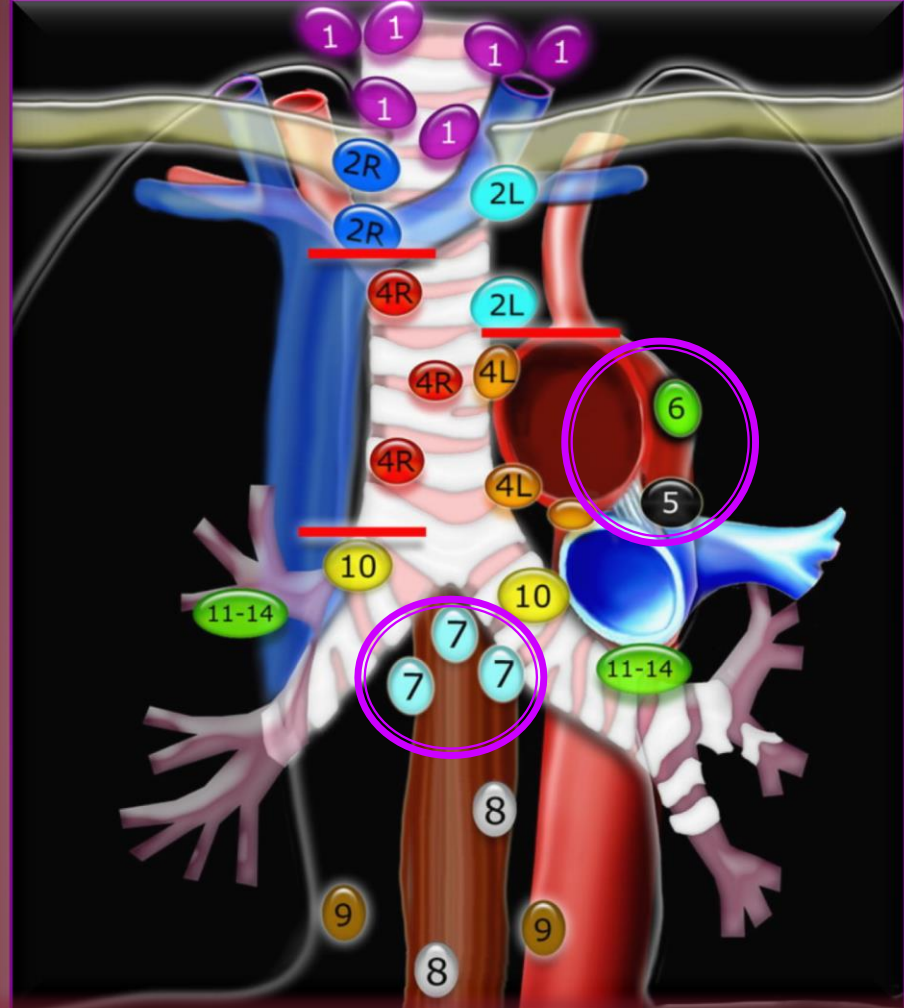
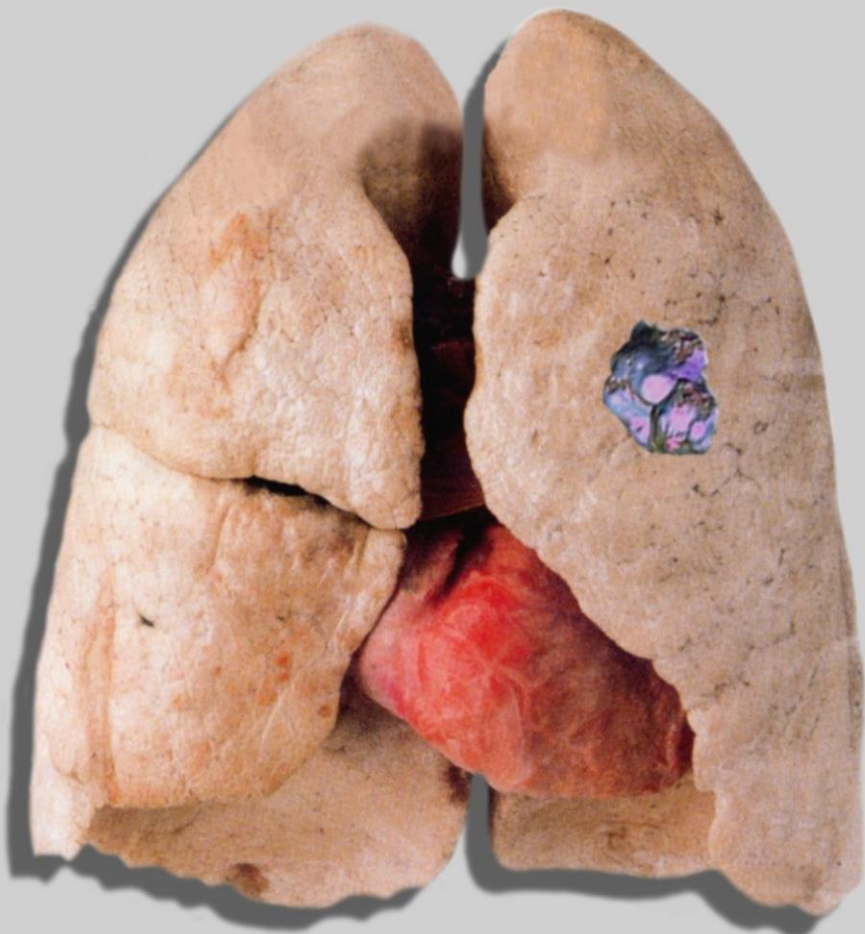
✓ Όταν ο όγκος εντοπίζεται στον δεξιό άνω και μέσο λοβό, αφαιρούμε τους λεμφαδένες των σταθμών 2R, 4R και 7.

**The Bronchogenic Carcinoma Cooperative Group of the Spanish Society of Pneumology and Thoracic Surgery. Guidelines.**



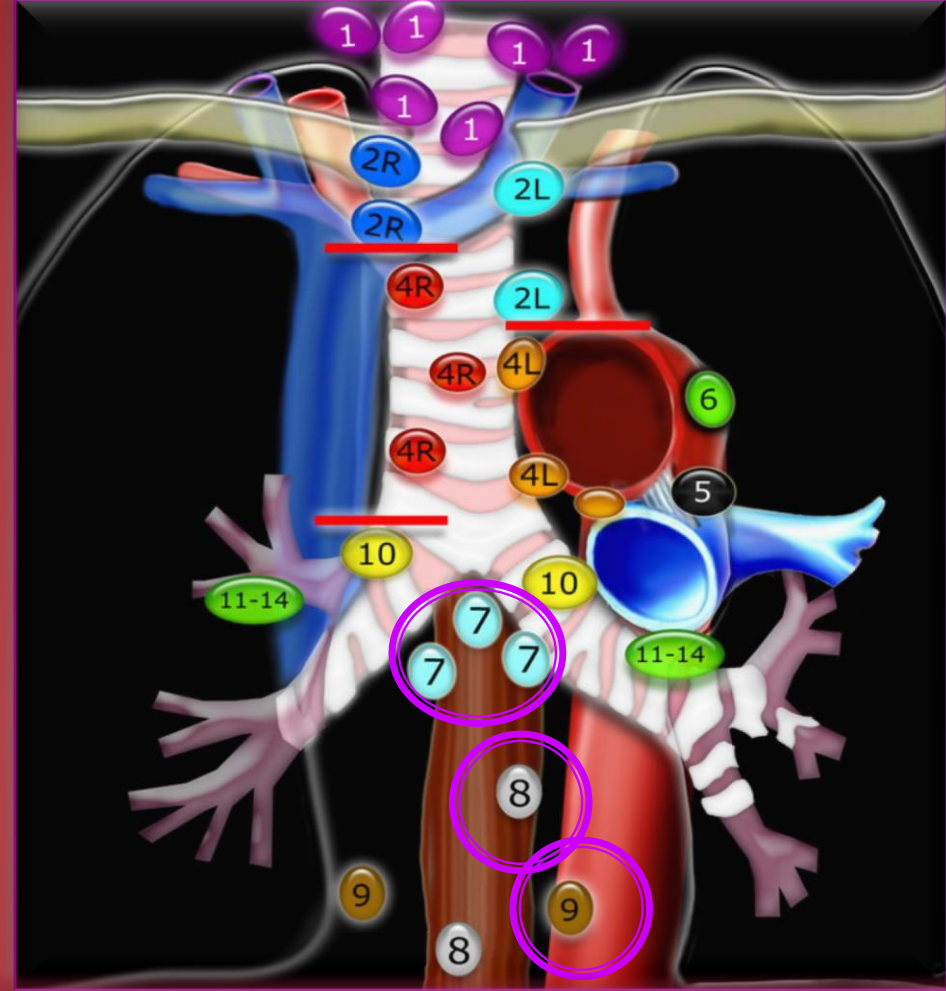
✓ Όταν ο όγκος εντοπίζεται στον δεξιό κάτω λοβό, αφαιρούμε τους λεμφαδένες των σταθμών 4R, 7, 8 και 9.

**The Bronchogenic Carcinoma Cooperative Group of the Spanish Society of Pneumology and Thoracic Surgery. Guidelines.**



✓ Όταν ο όγκος εντοπίζεται στον αριστερό άνω λοβό, αφαιρούμε τους λεμφαδένες των σταθμών 5,6 και 7.

**The Bronchogenic Carcinoma Cooperative Group of the Spanish Society of Pneumology and Thoracic Surgery. Guidelines.**



✓ Όταν ο όγκος εντοπίζεται στον αριστερό κάτω λοβό, αφαιρούμε τους λεμφαδένες των σταθμών 7, 8 και 9.

**The Bronchogenic Carcinoma Cooperative Group of the Spanish Society of Pneumology and Thoracic Surgery. Guidelines.**

# LCNEC -Large Cell Neuroendocrine Carcinoma - Πνεύμονος



Zacharias J, Nicholson AG, Ladas GP, Goldstraw P :Large cell neuroendocrine carcinoma and large cell carcinomas with neuroendocrine morphology of the lung: prognosis after complete resection and systematic nodal dissection. Ann Thorac Surg. 2003 Feb; 75(2):348-52.

## □ 5-ετής επιβίωση

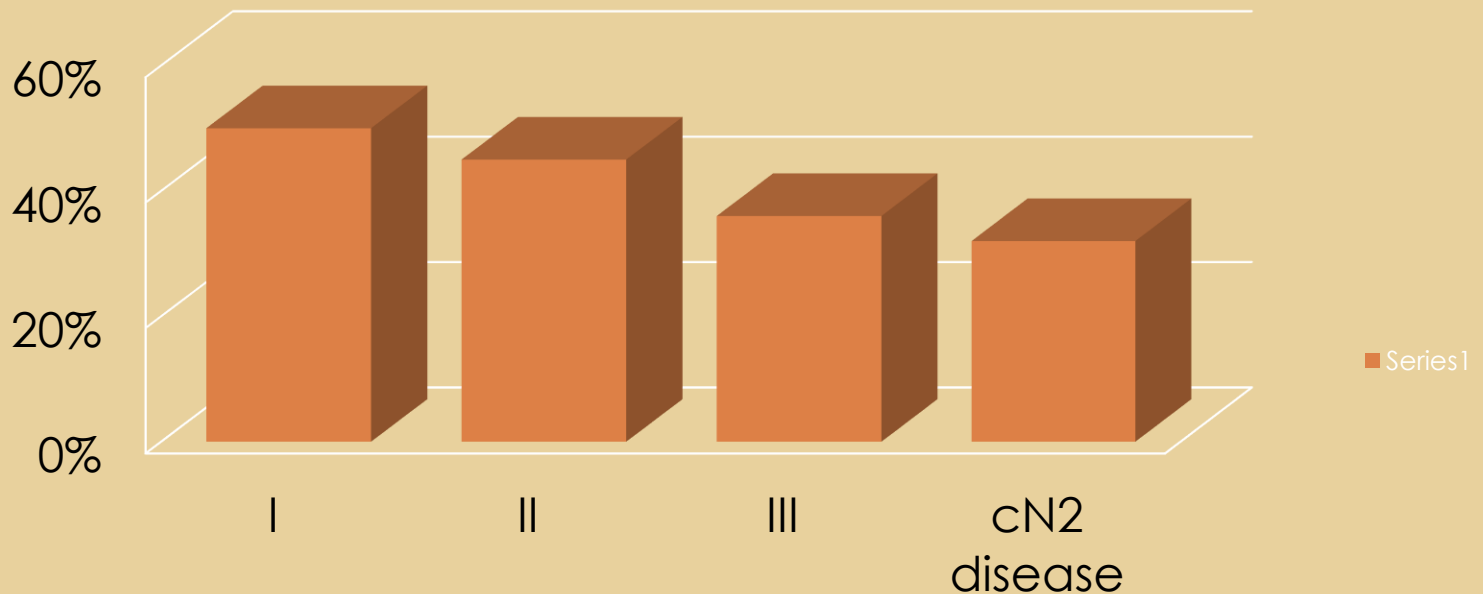
	NSCLC	LCNEC	SCLC
Στάδιο Ια	89%	55%	50%

# LCNEC -Large Cell Neuroendocrine Carcinoma - Πνεύμονος

[Vignesh Raman](#) , [Oliver K Jawitz](#) , [Chi-Fu J Yang](#) , [Soraya L Voigt](#) , [Betty C Tong](#) , [Thomas A D'Amico](#) , [David H Harpole](#) :Outcomes for Surgery in Large Cell Lung Neuroendocrine Cancer.J Thorac Oncol 2019 Dec;14(12):2143-2151.



## National Cancer Database 2014-2015 6092 ασθενείς Lung LCNEC



96%,

94%,

75%,

62%

# LCNEC -Large Cell Neuroendocrine Carcinoma - Πνεύμονος



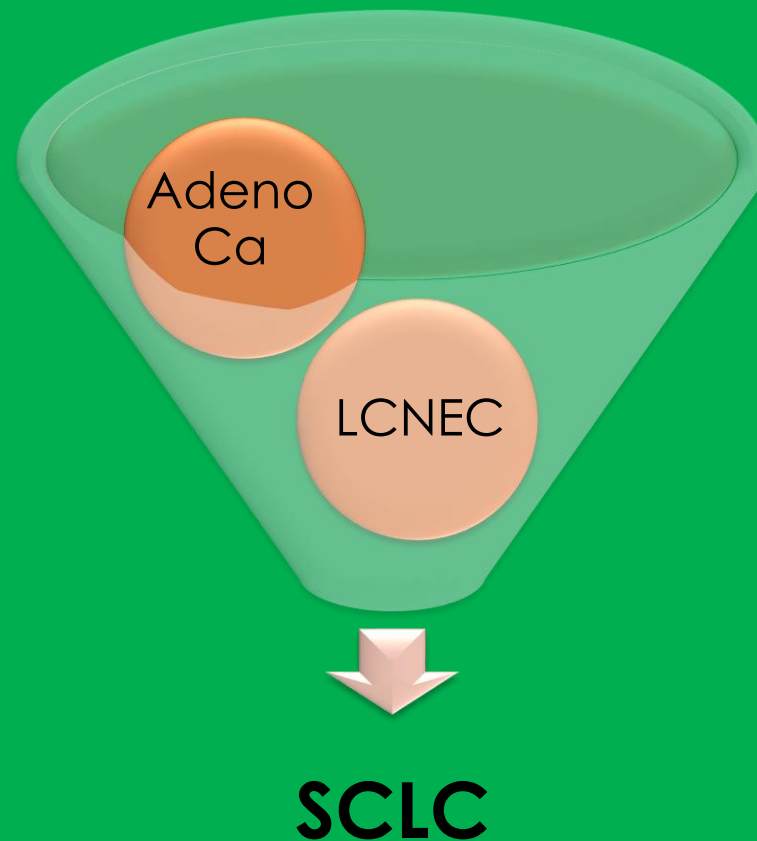
Vignesh Raman , Oliver K Jawitz , Chi-Fu J Yang , Soraya L Voigt , Betty C Tong , Thomas A D'Amico , David H Harpole :Outcomes for Surgery in Large Cell Lung Neuroendocrine Cancer.J Thorac Oncol 2019 Dec;14(12):2143-2151.

Οι ασθενείς με LCNEC που υποβλήθηκαν σε χειρουργική επέμβαση είχαν χειρότερη επιβίωση από ό,τι εκείνοι με αδενοκαρκίνωμα , για το ίδιο στάδιο , αλλά βελτιωμένη επιβίωση σε σύγκριση με τους ασθενείς με SCLC.

# LCNEC -Large Cell Neuroendocrine Carcinoma - Πνεύμονος



[Vignesh Raman](#) , [Oliver K Jawitz](#) , [Chi-Fu J Yang](#) , [Soraya L Voigt](#) , [Betty C Tong](#) , [Thomas A D'Amico](#) , [David H Harpole](#) :Outcomes for Surgery in Large Cell Lung Neuroendocrine Cancer.J Thorac Oncol 2019 Dec;14(12):2143-2151.



# LCNEC -Large Cell Neuroendocrine Carcinoma - Πνεύμονος



Fasano M, Della Corte CM, Papaccio F, Ciardiello F, Morgillo F. Pulmonary Large-Cell Neuroendocrine Carcinoma: From Epidemiology to Therapy. *JThorac Oncol.* 2015 Aug;10(8):1133-41.

## LCNEC 5-ετής επιβίωση

Στάδιο I	33%
Στάδιο II	23%
Στάδιο III	8%
Στάδιο IV	8-16 μήνες

# LCNEC -Large Cell Neuroendocrine Carcinoma - Πνεύμονος

- Lung LCNEC: Χειρουργική θεραπεία  
+adjuvant χημειοθεραπεία

# LCNEC -Large Cell Neuroendocrine Carcinoma - Πνεύμονος



Kim KW, Kim HK, Kim J, Shim YM, Ahn MJ, Choi YL Outcomes of Curative-Intent Surgery and Adjuvant Treatment for Pulmonary Large Cell Neuroendocrine Carcinoma. World J Surg. 2017 Jul;41(7):1820-1827.

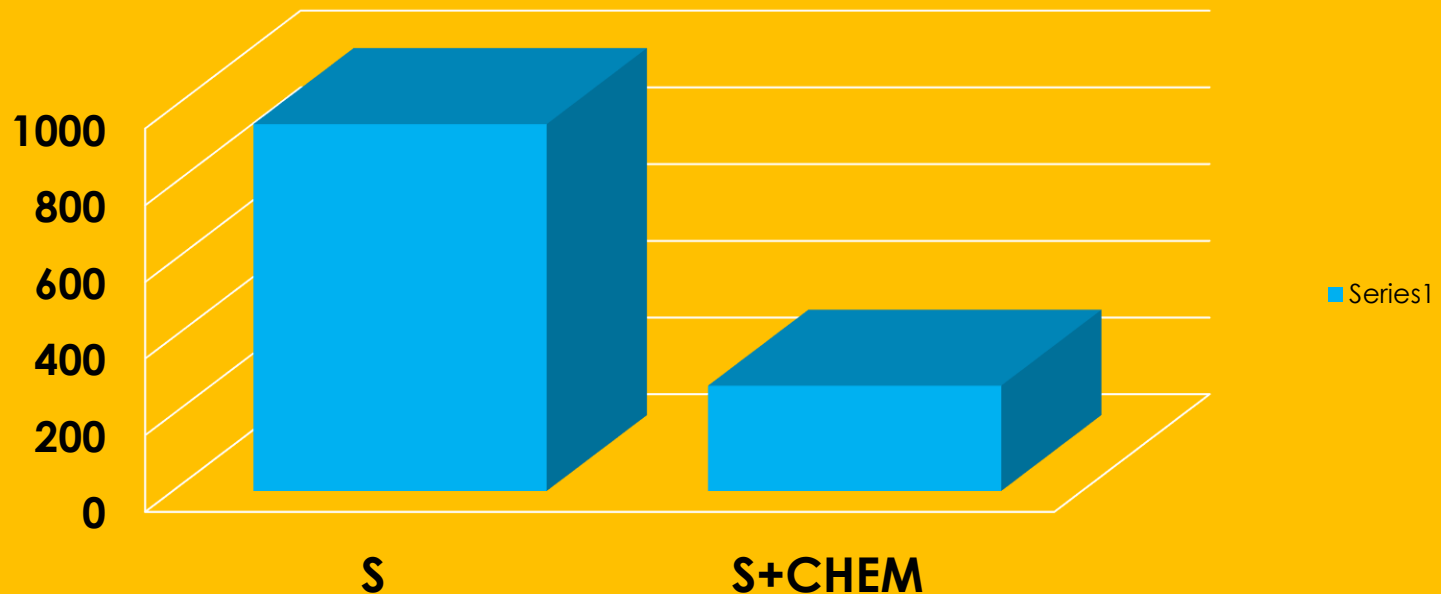
- Μελετήθηκαν 139 ασθενείς που χειρουργήθηκαν με LCNEC.
- Η συνολική 5-ετής επιβίωση ήταν 53%.
- Οι ασθενείς σταδίου  $\geq$  II επωφελούνται από την adjuvant χημειοθεραπεία.

# LCNEC -Large Cell Neuroendocrine Carcinoma - Πνεύμονος



Zhou F, Hou L, Ding T, Song Q, Chen X, Su C, Li W, Gao G, Ren S, Wu F, Fan J, Wu C, Zhang J, Zhou C. The Role of Systemic Therapy in the Management of Stage I Large Cell Neuroendocrine Carcinoma of the Lung. Lung Cancer. 2018 Feb;116:30-37.

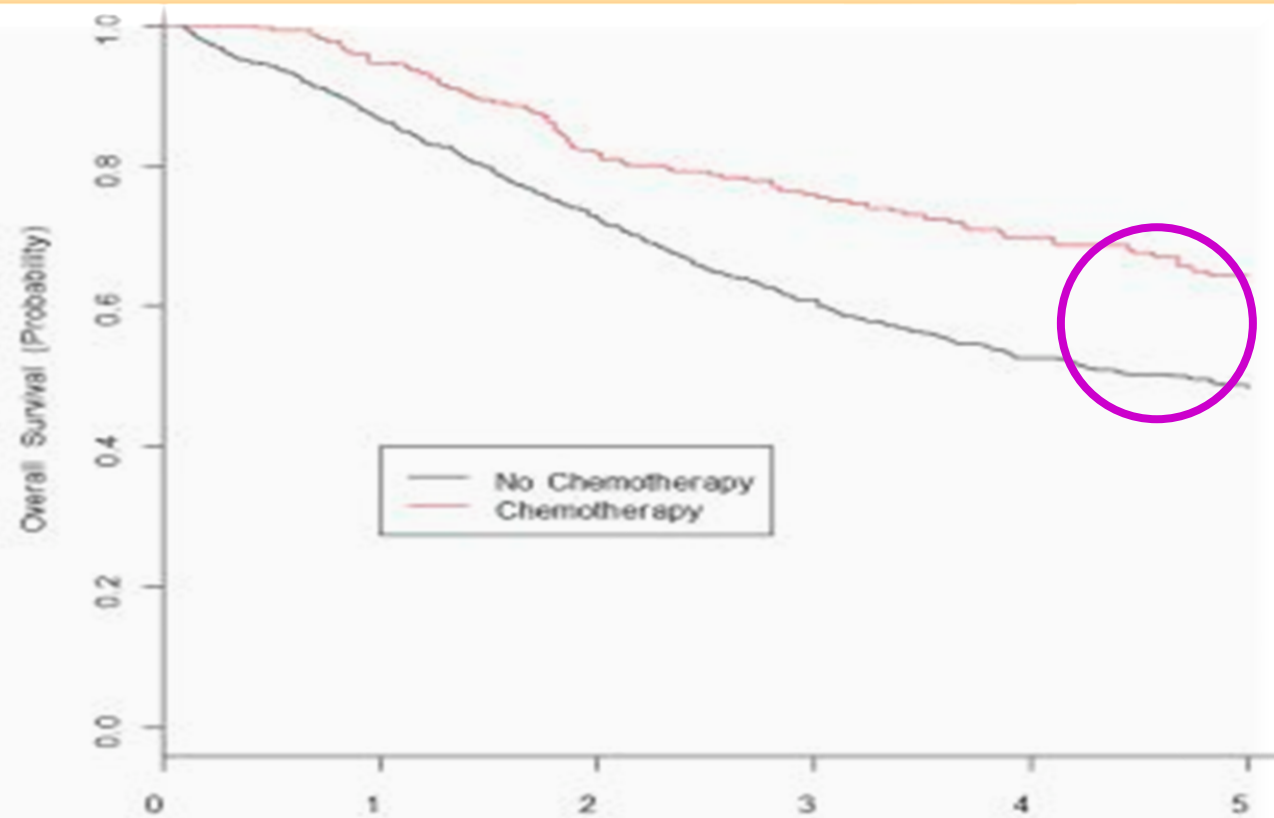
1232 ασθενείς Σταδίου I LCNEC  
Εκτομή (957) και εκτομή + χημειοθεραπεία(275)  
2004-2013



# LCNEC -Large Cell Neuroendocrine Carcinoma - Πνεύμονος



Zhou F, Hou L, Ding T, Song Q, Chen X, Su C, Li W, Gao G, Ren S, Wu F, Fan J, Wu C, Zhang J, Zhou C. The Role of Systemic Therapy in the Management of Stage I Large Cell Neuroendocrine Carcinoma of the Lung. Lung Cancer. 2018 Feb;116:30-37.



# LCNEC -Large Cell Neuroendocrine Carcinoma - Πνεύμονος



Zhou F, Hou L, Ding T, Song Q, Chen X, Su C, Li W, Gao G, Ren S, Wu F, Fan J, Wu C, Zhang J, Zhou C. The Role of Systemic Therapy in the Management of Stage I Large Cell Neuroendocrine Carcinoma of the Lung. *Lung Cancer*. 2018 Feb;116:30-37.

□ Η συνολική 5-ετής επιβίωση βελτιώθηκε στους ασθενείς που έλαβαν χημειοθεραπεία, τόσο στο στάδιο IA όσο και στο στάδιο IB LCNEC. (64.5% έναντι 48.4%).

# LCNEC -Large Cell Neuroendocrine Carcinoma - Πνεύμονος



**Kujtan L, Muthukumar V, Kennedy KF, Davis JR, Masood A, Subramanian** The Role of Systemic Therapy in the Management of Stage I Large Cell Neuroendocrine Carcinoma of the Lung. *J Thorac Oncol.* 2018 May;13(5):707-714.

(2004 - 2013)

1232 ασθενείς Σταδίου I LCNEC

275 Εκτομή

957 Εκτομή + Χημειοθεραπεία

# LCNEC -Large Cell Neuroendocrine Carcinoma - Πνεύμονος



**Kujtan L, Muthukumar V, Kennedy KF, Davis JR, Masood A, Subramanian** The Role of Systemic Therapy in the Management of Stage I Large Cell Neuroendocrine Carcinoma of the Lung. *J Thorac Oncol.* 2018 May;13(5):707-714.

Η 5-ετής επιβίωση ήταν σημαντικά βελτιωμένη στους ασθενείς που υποβλήθηκαν σε, εκτομή + Χημειοθεραπεία (64.5% έναντι 48.4%)

# LCNEC -Large Cell Neuroendocrine Carcinoma - Πνεύμονος



Gu J, Gong D, Wang Y, Chi B, Zhang J, Hu S, Min L. The demographic and treatment options for patients with large cell neuroendocrine carcinoma of the lung. *Cancer Med.* 2019 Jun;8(6):2979-2993.

- Ο συνδυασμός χειρουργικής επέμβασης με χημειοθεραπεία ήταν η βέλτιστη θεραπεία για τους ασθενείς σταδίου I, II και III LCNEC.
- Μόνο η χημειοθεραπεία επιτυγχάνει περισσότερα οφέλη από τις άλλες επιπρόσθετες θεραπείες για ασθενείς με στάδιο IV.

# LCNEC -Large Cell Neuroendocrine Carcinoma - Πνεύμονος

Lung LCNEC:Συνδυασμένο

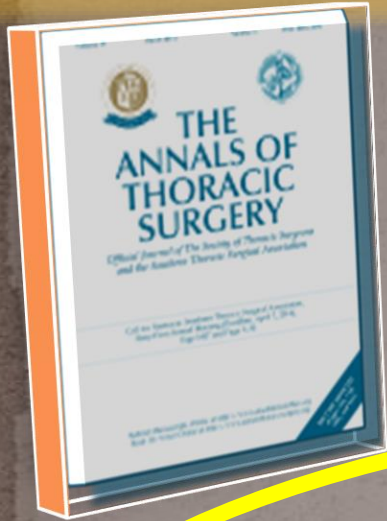
# LCNEC -Large Cell Neuroendocrine Carcinoma - Πνεύμονος



**Jia-Tao Zhang , Ye Li , Li-Xu Yan ,et al. Disparity in Clinical Outcomes Between Pure and Combined Pulmonary Large-Cell Neuroendocrine Carcinoma: A Multi-Center Retrospective Study. Lung Cancer 2020 Jan;139:118-123.**

- Μεταξύ των ασθενών με συνδυασμένο LCNEC, το αδενοκαρκίνωμα ήταν το πιο συχνό συστατικό, αντιπροσωπεύοντας το 70,0% των περιπτώσεων.
- Προκρίνεται η χειρουργική αφαίρεση της νόσου
- Το χημειοθεραπευτικό σχήμα του SCLC είναι πιο αποτελεσματική επιλογή, σε σύγκριση με το σχήμα του NSCLC για τη θεραπεία του LCNEC.

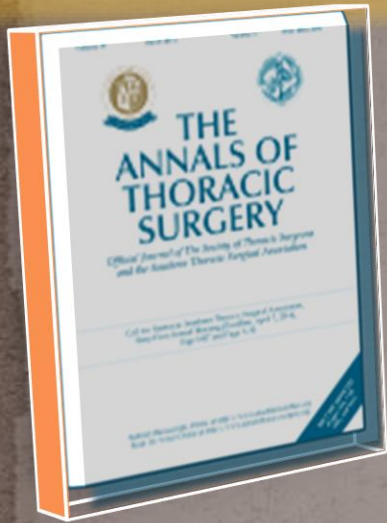
# LCNEC -Large Cell Neuroendocrine Carcinoma - Πνεύμονος



Eichhorn F, Dienemann H, Muley T, Warth A, Hoffmann H:  
Predictors of survival after operation among patients with large  
cell neuroendocrine carcinoma of the lung.  
Ann Thorac Surg. 2015 Mar; 99(3):983-9.

Lung LCNEC: Προγνωστικοί Παράγοντες

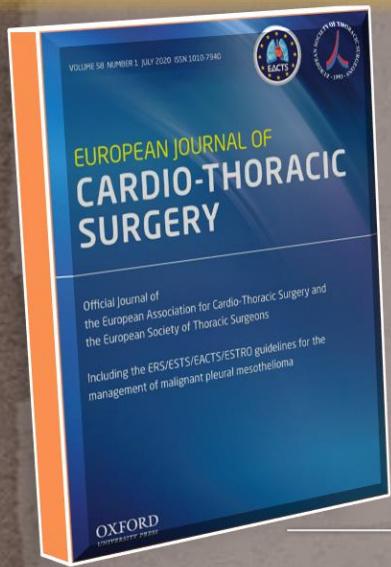
# LCNEC -Large Cell Neuroendocrine Carcinoma - Πνεύμονος



Eichhorn F, Dienemann H, Muley T, Warth A, Hoffmann H:  
Predictors of survival after operation among patients with large  
cell neuroendocrine carcinoma of the lung.  
Ann Thorac Surg. 2015 Mar; 99(3):983-9.

► Ταυτόχρονη έκφραση CD56 and CGA συνοδεύεται με αυξημένη λεμφαδενική συμμετοχή και μικρότερη επιβίωση.

# LCNEC -Large Cell Neuroendocrine Carcinoma - Πνεύμονος



Fournel L, Falcoz PE, Alifano M, Charpentier MC, Boudaya MS, Magdeleinat P, Damotte D, Régnard JF :Surgical management of pulmonary large cell neuroendocrine carcinomas: a 10-year experience.Eur J Cardiothorac Surg. 2013 Jan; 43(1):111-4.

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

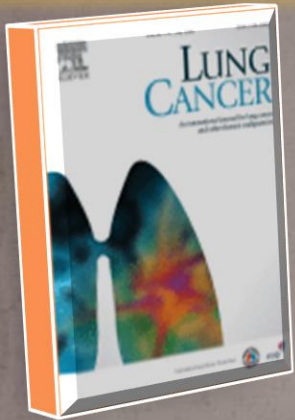
# LCNEC -Large Cell Neuroendocrine Carcinoma - Πνεύμονος



Maria Cattoni , Eric Vallières , Lisa M Brown et al: Large Cell Neuroendocrine Tumor Size >3 Cm Negatively Impacts Long-Term Outcomes After R0 Resection World J Surg 2019 Jul;43(7):1712-1720.

➤ Οι συγγραφείς συμπεραίνουν ότι οι ασθενείς με LCNEC και όγκους διαμέτρου > 3 cm έχουν σημαντική πιθανότητα να αναπτύξουν υποτροπή της νόσου, της οποίας η αποτροπή απαιτεί adjuvant χημειοθεραπεία ακόμη και επί αρνητικής λεμφαδενικής συμμετοχής.

# LCNEC -Large Cell Neuroendocrine Carcinoma - Πνεύμονος



Zhou F, Hou L, Ding T, Song Q, Chen X, Su C, Li W, Gao G, Ren S, Wu F, Fan J, Wu C, Zhang J, Zhou C : Distinct clinicopathologic features, genomic characteristics and survival of central and peripheral pulmonary large cell neuroendocrine carcinoma: From different origin cells? Lung Cancer. 2018 Feb; 116:30-37.

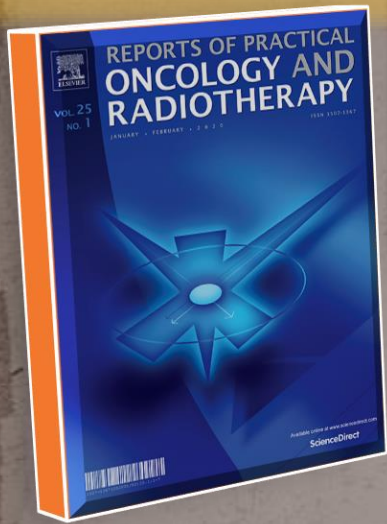
- Οι περιφερικοί όγκοι είχαν υψηλότερη συχνότητα μεταλλάξεων EGFR (18% έναντι 0%).
- Η περιφερική εντόπιση του όγκου , η R0 εκτομή και η παρουσία μεταλλάξεων EGFR αναγνωρίσθηκαν ως ευνοϊκοί προγνωστικοί παράγοντες.

# LCNEC -Large Cell Neuroendocrine Carcinoma - Πνεύμονος



Lung LCNEC -SBRT

# LCNEC -Large Cell Neuroendocrine Carcinoma - Πνεύμονος



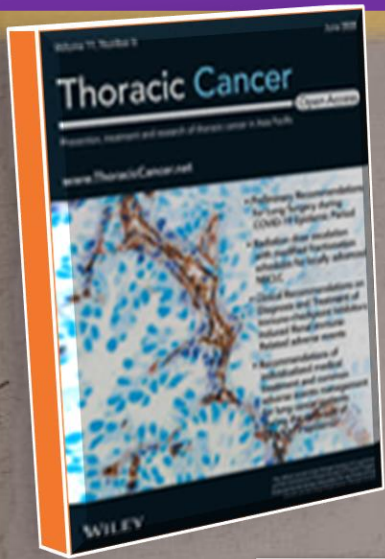
McClelland S 3rd, Durm GA, Birdas TJ, Musto PM, Lautenschlaeger T. First report of pulmonary large cell neuroendocrine carcinoma treated with stereotactic body radiation therapy.

Rep Pract Oncol Radiother. 2019 Nov-Dec;24(6):507-510.

- Σε αυτή την μελέτη παρουσιάζεται η πρώτη περίπτωση στερεοτακτικής ακτινοθεραπείας (SBRT) επί LCNEC του πνεύμονος.

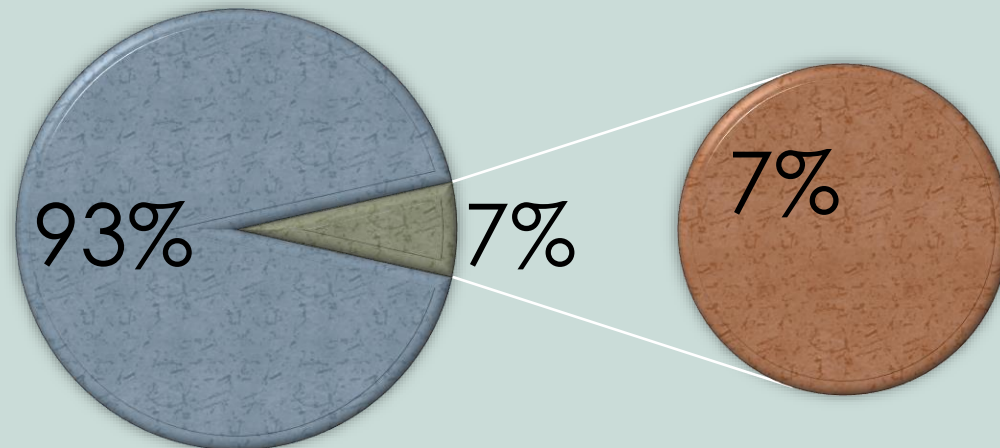
# LCNEC -Large Cell Neuroendocrine Carcinoma - Πνεύμονος

Lo H, Abel S, Finley G, Weksler B, Colonias A, Wegner RE.  
Surgical resection versus stereotactic body radiation therapy in early stage bronchopulmonary large cell neuroendocrine carcinoma.  
Thorac Cancer. 2020 Feb;11(2):305-310.



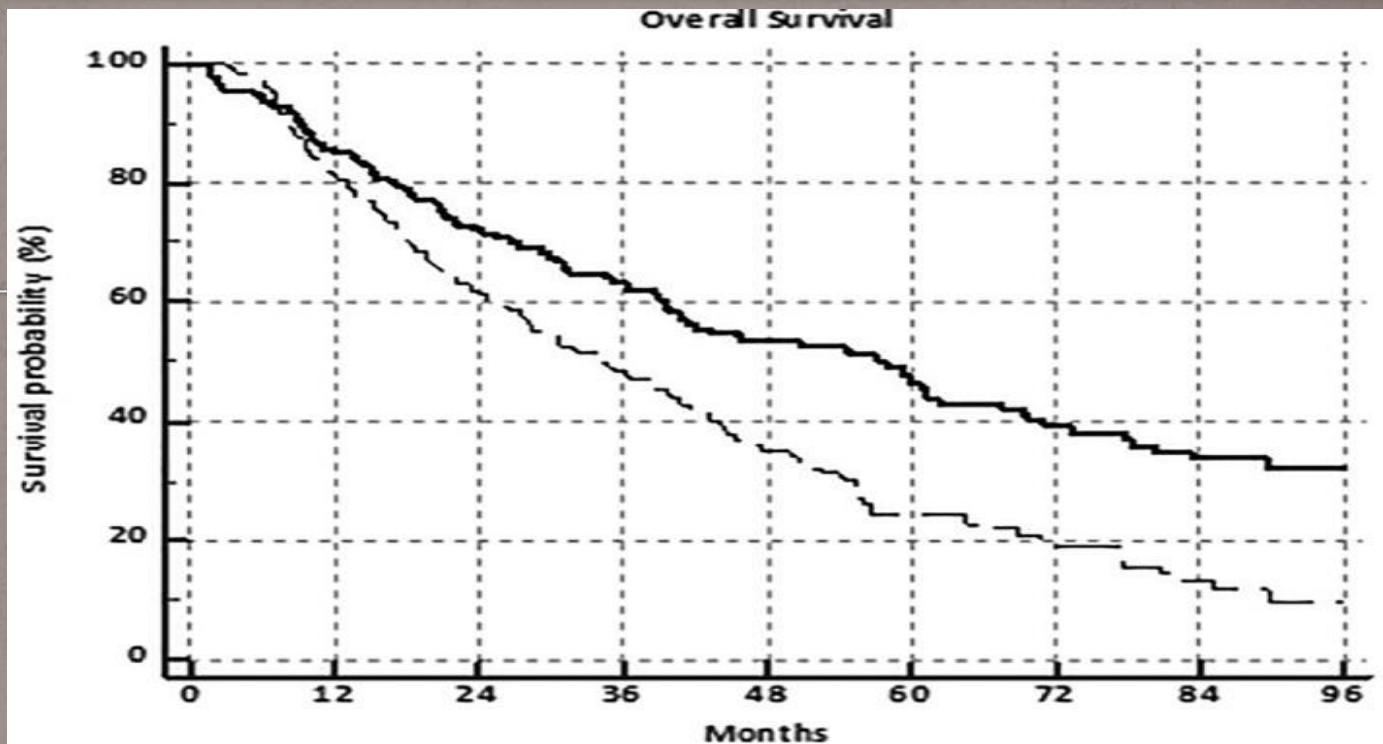
National Cancer Database -NCDB  
3209 ασθενείς εξ αυτών 238 υπεβλήθησαν σε  
SRBT

■ S ■ SBRT



# LCNEC -Large Cell Neuroendocrine Carcinoma - Πνεύμονος

Lo H, Abel S, Finley G, Weksler B, Colonias A, Wegner RE.  
Surgical resection versus stereotactic body radiation therapy in early stage bronchopulmonary large cell neuroendocrine carcinoma.  
Thorac Cancer. 2020 Feb;11(2):305-310.



Η μέση επιβίωση ήταν 57 μήνες (χειρουργική  
θεραπεία) έναντι 35 μηνών ( SRBT) ( $P < 0.0001$ )

# LCNEC -Large Cell Neuroendocrine Carcinoma - Πνεύμονος



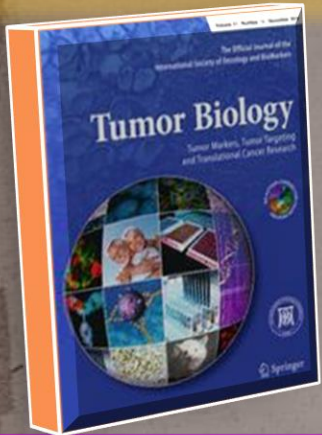
Lo H, Abel S, Finley G, Weksler B, Colonias A, Wegner RE.  
Surgical resection versus stereotactic body radiation therapy in early stage bronchopulmonary large cell neuroendocrine carcinoma.  
Thorac Cancer. 2020 Feb;11(2):305-310.

Οι συγγραφείς συμπεραίνουν ότι η χειρουργική εκτομή είναι ακρογωνιαίος θεραπευτικός λίθος για τη νόσο του πρώιμου Σταδίου ενώ η SBRT συνιστά ικανοποιητική εναλλακτική αντιμετώπιση των ασθενών με LCNEC.

# LCNEC -Large Cell Neuroendocrine Carcinoma - Πνεύμονος

Lung LCNEC: Συμπεράσματα

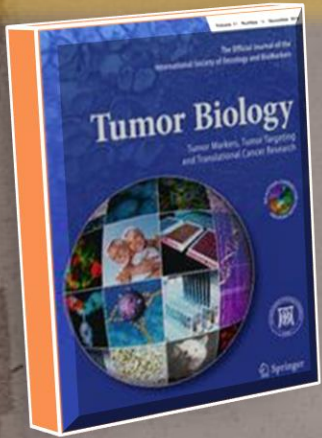
# LCNEC -Large Cell Neuroendocrine Carcinoma - Πνεύμονος



Giuseppe Lo Russo,, Sara Pusceddu,,Claudia Proto, et al: Treatment of lung large cell neuroendocrine carcinoma. *Tumor Biology* 2016, 37, pages:7047–7057.

- ✓ Το νευροενδοκρινικό καρκίνωμα του πνεύμονος από μεγάλα κύτταρα Lung large cell neuroendocrine carcinoma (L-LCNEC) είναι ένας σπάνιος, επιθετικός και δύσκολος στη θεραπεία όγκος.
- ✓ Τα περισσότερα δεδομένα που διαθέτουμε σχετικά με τη θεραπεία του προέρχονται από μικρές σειρές και αναδρομικές μελέτες.

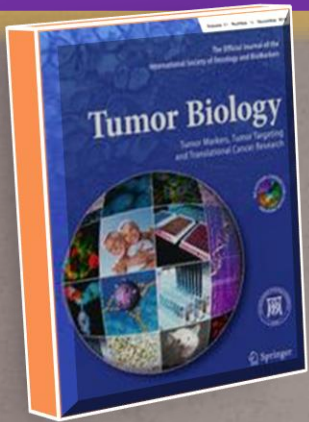
# LCNEC -Large Cell Neuroendocrine Carcinoma - Πνεύμονος



Giuseppe Lo Russo,, Sara Pusceddu,,Claudia Proto, et al: Treatment of lung large cell neuroendocrine carcinoma. *Tumor Biology* 2016, 37, pages:7047–7057.

- ✓ Η πρόγνωση των ασθενών με L-LCNEC δεν είναι καλή.
- ✓ Στα αρχικά στάδια (I – II – III) ως θεραπεία εκλογής συνιστάται η λοβεκτομή και ο λεμφαδενικός καθαρισμός του μεσοθωρακίου αλλά δεν φαίνεται αυτή η αντιμετώπιση να είναι επαρκής.

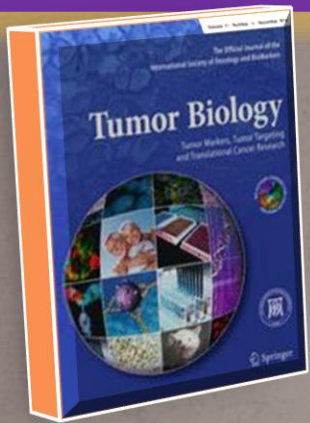
# LCNEC -Large Cell Neuroendocrine Carcinoma - Πνεύμονος



Giuseppe Lo Russo,, Sara Pusceddu,,Claudia Proto, et al: Treatment of lung large cell neuroendocrine carcinoma. *Tumor Biology* 2016, 37, pages:7047–7057.

- ✓ Η adjuvant χημειοθεραπεία με βάση τη πλατίνα – Platinum- είναι χρήσιμη.
- ✓ Ο ρόλος της neoadjuvant χημειοθεραπείας δεν είναι ακόμη καλά καθορισμένος.
- ✓ Σε ασθενείς με προχωρημένο L-LCNEC, τα σχήματα χημειοθεραπείας που χρησιμοποιούνται στο SCLC παραμένουν τα πρότυπα θεραπείας, αλλά τα αποτελέσματα δεν είναι ικανοποιητικά.

# LCNEC -Large Cell Neuroendocrine Carcinoma - Πνεύμονος



Giuseppe Lo Russo,, Sara Pusceddu,,Claudia Proto, et al: Treatment of lung large cell neuroendocrine carcinoma. *Tumor Biology* 2016, 37, pages:7047–7057.

- ✓ Λόγω των ιδιαίτερων κλινικών και βιολογικών χαρακτηριστικών του L-LCNEC αλλά και της έλλειψης πλούσιων και διαφωτιστικών βιβλιογραφικών δεδομένων, αναδύεται αδήριτη η ανάγκη της συναίνεσης με στόχους,
- 1.Την ανάδειξη της καλύτερης θεραπευτικής στρατηγικής και
  - 2.Τον καθορισμό νέων θεραπευτικών επιλογών.

ευχαριστώ

