

Erken Dönem Göğüs Duvarı Metastazı Oluşturan Akciğerin Büyük Hücreli Nöroendokrin Karsinomu

Large Cell Neuroendocrine Carcinoma of Lung with Early Chest Wall Metastasis

Fazlı Yanık¹, Yekta Altemur Karamustafaoğlu¹, Adem Karataş¹, Ebru Taştekin²

Özet

Akciğerin büyük hücreli nöroendokrin karsinomları (BHNK) yüksek gradeli tümörlerdir ve küçük hücreli akciğer kanserine (KHAK) benzer klinik ve biyolojik özellikler taşırlar. Erken dönem göğüs duvarı metastazı oluşturan akciğerin bir BHNK'li olguyu tartışmayı amaçladık. Altmış iki yaşında erkek hastanın toraks bilgisayarlı tomografisinde (BT) sol akciğer üst lob anterior segmentte 1,5 cm solid kitle izlendi. Pozitron emisyon tomografisinde kitle malign karakterdedi. Peroperatuar frozen sonucu; küçük hücreli dışı akciğer kanseri (KHDAK) gelmesi üzerine sol üst lobektomi uygulandı. Sonuç gastrointestinal sistem kaynaklı p(T1aN0M0) nöroendokrin karsinom olarak raporlandı. Primer kaynağa yönelik yapılan oktreotid sintigrafisi, gastroskopi, kolonoskopi, batın-toraks BT'de bir patoloji saptanmadı. Olgunun 3. ay kontrolünde; göğüs duvarında kitle tespit edildi ve alınan biyopsi BHNK metastazı olarak raporlandı. Olguya kemoradyoterapi planlandı. Olgu tanıdan bir yıl sonra kaybedildi. BHNK'ler hızlı metastaz yapabilen, agresif seyirli, nüks edebilen tümörler oldukları için diğer KHDAK'lerinden ayrılması önemlidir, bu hastalarda yakından takibe ihtiyaç vardır.

Anahtar Sözcükler: Büyük hücreli nöroendokrin kanser, nöroendokrin tümörler, akciğer tümörleri.

Abstract

The large cell neuroendocrine carcinomas of the lung (LCNEC) are high-grade tumors and they have similar clinical and biological characteristics of non-small cell lung cancer (NSCLC). We discuss a patient with LCNEC of the lung which early metastasis to chest wall. Sixty-two-year-old male patient had a 1.5 cm solid mass in left upper lobe on computerized tomography (CT). The mass was reported by positron emission tomography as malignant. Left upper lobectomy was applied in the same period, when perioperatively frozen-section result was diagnosed NSCLC. Histopathological examination was revealed a neuroendocrine carcinoma, which may originate from the gastrointestinal tract p(T1aN0M0). The octreotide scintigraphy, gastroscopy, colonoscopy, abdominal, and chest CT were performed for primary origin, but did not reveal any pathology. Chest wall mass was detected postoperative third months and biopsy result was reported as large cell neuroendocrine carcinoma. Then, chemoradiotherapy was planned. Patient died after one year from diagnosis. Accurate differentiation of LCNEC from other types of NSCLC is important, and there is a need for close follow-up in these patients for aggressive and metastatic nature and recurrent disease.

Key words: Large cell neuroendocrine carcinoma, neuroendocrine tumor, lung tumors.

¹Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Cerrahisi Anabilim Dalı, Edirne

²Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı, Edirne

¹Department of Thoracic Surgery, Trakya University Faculty of Medicine, Edirne, Turkey

²Department of Pathology, Trakya University Faculty of Medicine, Edirne, Turkey

Başvuru tarihi (Submitted): 22.12.2015 **Kabul tarihi (Accepted):** 04.03.2016

İletişim (Correspondence): Fazlı Yanık, Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Cerrahisi Anabilim Dalı, Edirne

e-mail: fazliyanik@hotmail.com



Nöroendokrin tümörler; gastroenterik, hepatopancreatobiliyer, bronkopulmoner ve ürogenital sistemin nöroendokrin hücrelerinden köken alan nadir tümörlerdir ve buldukları bölgeye ve salgıladıkları hormonlara göre klinik oluşturabilirler (1). Akciğer nöroendokrin karsinomları, iyi diferansiye olanlar; karsinoid tümör, orta diferansiye olanlar; atipik karsinoid tümör, kötü diferansiye olanlar ise küçük hücreli akciğer karsinomu (KHAK) ve büyük hücreli nöroendokrin karsinom (BHNK) olarak gruplandırılmaktadırlar (2). BHNK sigara içimi ile sıkı ilişkili, hızla büyüeyebilen, erken metastaz yapabilen kötü prognozlu bir türdür. Tedavisi için şu ana kadar fikir birliği bulunmamaktadır (3-5).

Erken evrede dahi kötü seyirli olabilen bu tümörler, klinik olarak diğer nöroendokrin tümörlerden ayrılmalıdır. Burada, postoperatif üçüncü ayında göğüs duvarı metastazı ile başvuran erken evre BHNK'li bir olguyu literatür eşliğinde irdeledik.

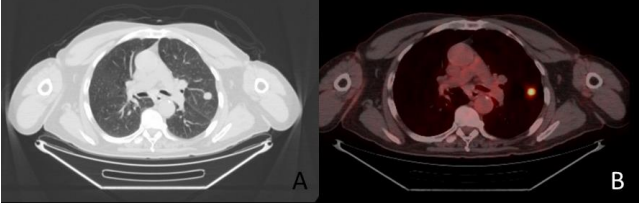
OLGU

Gerekli hasta onamı alınmış olan altmış iki yaşında erkek olgu; öksürük, çabuk yorulma ve nefes darlığı şikâyetleri ile başvurdu. Babası larenks kanseri nedeni ile exitus olmuş ve 80 paket/yıl sigara alışkanlığı mevcuttu. Fizik muayene ve laboratuvar incelemelerinde bir özellik yoktu. Solunum fonksiyon testinde FEV1: 1,70 L (%52), FVC: 2,21 L(%54), FEV1/FVC: %76, PEF: 5,26 L (%64), DLCO: 12,22 ml/dk/mmHg (%131) olarak ölçüldü. Akciğer grafisinde sol akciğer üst zonda şüpheli nodül izlenmesi üzerine; çekilen toraks bilgisayarlı tomografisinde (BT) sol akciğer üst lob anterior segmentte 15 mm çapında, düzgün sınırlı, nodüler opasite tespit edildi (Şekil 1a) Olguya metastaz tarama amaçlı Pozitron Emisyon Tomografisi (PET) istendi. PET'de sadece sol akciğer üst lob anterior segmentteki nodülde artmış FDG tutulumu izlendi (SUVmax= 6,6) (Şekil 1b).

Fiberoptik bronkoskopide endobronşial lezyon izlenmedi. Bronş lavajı ve postbronkoskopik balgam sitolojisinde malign hücreye rastlanmadı. Multidisipliner konseyde olguya Evre IA c(T1A N0 M0) akciğer kanseri ön tanısı ile eksplorasyon kararı alındı. Video Yardımlı Mediastinal Lenf Nodu Diseksiyonu ile 2L,4L,4R ve 7 nolu lenf nodları frozen olarak çalışıldı, sonucun tümör negatif olarak raporlanması üzerine, sol üst lobdaki kitle wedge rezeksiyon yapılarak frozen'a gönderildi. Frozen sonucu malign, küçük hücreli dışı akciğer karsinomu (KHDAK) olarak raporlandı. Bunun üzerine olguya sol üst lobektomi ve sistemik mediastinal lenf nodu diseksiyonu uygulandı. İmmünohistokimyasal inceleme sonucunda, tümör grade

3 nöroendokrin karsinom ile uyumlu bulundu. Cerrahi sınırlar negatif, tümör çapı 1,5 cm, gönderilen tüm lenf nodları tümör negatif olarak raporlandı. Patolojik evresi T1aN0M0, Evre IA olarak belirlendi. Nöroendokrin belirteçler ile zayıf boyanması, tümörün az diferansiye nitelikte olmasına bağlandı. CK7: pozitif, CK 20: pozitif, CK 5: fokal pozitif, B72- 3: negatif, Napsin: fokal pozitif, sinaptofizin: pozitif, kromogranin: negatif, CD 56: seyrek zayıf pozitif, P 63: negatif, Ki 67: %80'in üzerinde tespit edildi. TTF-1 ile seyrek şüpheli boyama izlenmesi ve Cdx2 pozitifliği görülmesi nedeni ile olguda öncelikle gastrointestinal sistem kaynaklı bir tümör metastazının ekarte edilmesi önerildi. Olgu patoloji sonucu ile onkoloji konseyinde tartışıldı. Olguya 'Oktreotid sintigrafisi' çekilmesi, gastroskopi, kolonoskopi uygulanması, kontrastlı toraks ve alt-üst batin BT çekilmesi önerildi ve olguya adjuvan bir tedavi düşünülmedi. Postoperatif birinci ayda çekilen toraks ve batin BT'sinde patolojik özellik saptanmadı. In-111 Oktreotide sintigrafisi normal sınırlarda olarak raporlandı. Yapılan gastroskopiye atrofik pangastirit tespit edildi ve alınan biyopsi sonucu kronik atrofik gastrit, düşük dereceli hiperplazi olarak raporlandı. Kolonoskopik inceleme normal olarak saptandı. Mevcut sonuçlar ile olgu takibe alındı. Postoperatif üçüncü ayında sol anterior üçüncü kot üzerinde şişlik ile başvurdu (Şekil 2). Olguya toraks BT çekirildi. Toraks BT'de sol anterior üçüncü kot düzeyinde parasternal yerleşimli 3 cm çapında yumuşak doku dansitesinde kitlesel lezyon tespit edildi. PET'de sol hemitoraks anteriorda kotlara invaze, 3 cm boyutunda yumuşak doku lezyonu (SUVmax: 10,7) dışında başka metastatik odak tespit edilmedi. Sol göğüs ön duvarındaki lezyona biyopsi uygulandı. Olgu klinik ve radyolojik bulgular eşliğinde önceki biyopsi materyali ile birlikte değerlendirildi. İmmünohistokimyasal inceleme sonunda nöroendokrin özellikler gösteren akciğer kökenli küçük hücreli dışı karsinom metastazı ile uyumlu olduğu belirtildi. Akciğerde izlenen tümör odağında tümör oldukça andiferansiye görünümde olmakla birlikte kemik metastazında izlenen tümör geniş solid adalar oluşturmaktaydı. Adaların merkez kısmında genellikle nekroz alanları bulunmaktaydı. Tümör hücreler oldukça iri, pleomorfik nükleuslu olup nükleol belirginliği dikkati çekmekteydi. Bu tümör küçük hücreli karsinoma benzer olarak nöroendokrin özellikler ve yüksek Ki67 proliferasyon indeksi göstermekle birlikte, hücrelerde nükleol belirginliğinin çok dikkat çekici olması, ortası nekrotik adalar oluşturması, ezilme artefaktı ve hücreler arası yaslanma (molding) gibi bulguların izlenmemesi nedeni ile olgu 'büyük hücreli nöroendokrin karsinom' olarak değerlendirildi (Şekil 3 ve 4). Bu

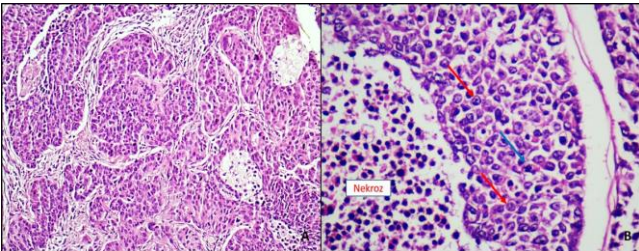
sonuçlar ile Onkoloji konseyine tekrar sunulan olguya kemo-radyoterapi uygulanmasına karar verildi. İki kür 50 mg sisplatin ve 200 mg etoposid tedavisi sonrası olgu, kemoterapiyi reddetti. Göğüs duvarındaki metastaza yönelik olarak ağır palyasyonu amaçlı Volumetrik Ark Terapi (VMAT) yöntemi ile 4 gy x 8 fr =32 gy radyoterapi uygulandı. Tedavisinin birinci yılında olgu, genel durum bozukluğu ve tümör progresyonu nedeni ile kaybedildi.



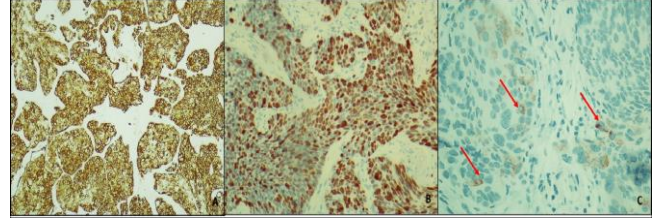
Şekil 1A ve B: Toraks BT sol akciğer üst lob anterior segmentte 15 mm çapında lezyon (A), PET-BT'de lezyonda aktivite tutulumu (B).



Şekil 2: Postoperatif üçüncü ayda solda anterior üçüncü kot üzerinde şişlik.



Şekil 3A ve B: Düzensiz adalar halinde infiltrasyon gösteren (A) ve nekroz alanları içeren tümör, iri, nükleolü belirgin nükleusa sahip (kırmızı ok), sık mitoz içeren (mavi ok) dar sitoplazmalı malign hücrelerden oluşmaktadır (B) (H&EX100).



Şekil 4A, B ve C: Kuvvetli CK 7 pozitifliği (A) (X100) ve Ki 67 ile yüksek proliferasyon indeksi (B) (X200), sinaptofizin antikoru ile fokal (kırmızı ok) zayıf pozitiflik (C)(X400).

TARTIŞMA

Dünya Sağlık örgütünün 2015 yılındaki sınıflandırmasına göre; akciğerin nöroendokrin tümörleri: tipik ve atipik karsinoid tümörler, KHAK, BHNK olarak sınıflanmışlardır (6). Yeni sınıflamaya göre KHDAK diferansiye edilmiş ve edilmemiş olarak ikiye ayrılmıştır. İlk gruba skuamöz hücreli karsinom ve adenokarsinom, diğer gruba büyük hücreli karsinom dâhil edilmiştir. Aynı sınıflamada BHNK, büyük hücreli kanser alt grubundan çıkarılıp nöroendokrin tümörler grubuna alınmıştır (6,7). BHNK ve KHAK'nun temel ayırt edici özelliği belirgin nükleoli varlığıdır (8). BHNK'da hücreler morfolojik ve immünohistokimyasal olarak nöroendokrin özellikler gösterir. Nekroz ve mitoz siktir (10 büyük büyütmede, 11 den fazla). Patolojik tanı için kromogranin, sinaptofizin ve CD56'yı içeren immünohistokimyasal çalışmalar yapılmaktadır (9). Garcia-Yuste ve ark. (10) çalışmalarındaki BHNK'li olguların 2/3'ünün periferik yerleşimli olduğunu bildirmişlerdir. Yine Paci ve ark. (11) 48 olguluk serilerinde sadece bir olgunun santral yerleşimli olduğunu belirlemişlerdir. Bizim olgumuzda tümör periferik yerleşimli 1,5 cm çapında bir lezyonu. Bronkoskopik olarak endobronşial lezyon tespit edilmemişti.

Büyük hücreli nöroendokrin karsinoma, bizim olgumuzda da olduğu gibi sigara içen erkeklerde daha sık olarak rastlandığı bildirilmektedir (12). Doddoli ve ark. (13) yaptığı BHNK'li 20 olguluk serilerinde, olguların hepsinin sigara ile ilişkili olduğu, yarısının hala sigara içtiği, yedisinin sigarayı bıraktığı, üçünün ise ağır sigara içicisi olduğu belirtilmiştir. BHNK, nöroendokrin özelliklerin ışık mikroskopik (morfolojik), immünohistokimyasal ve/veya ultrastrüktürel (elektron mikroskopik) olarak saptandığı tümör tipidir (14). Bizim olgumuzda da göğüs duvarından alınan patoloji örneği morfolojik ve immünohistokimyasal inceleme sonucunda BHNK infiltrasyonu olarak raporlanmıştır.

Büyük hücreli nöroendokrin karsinomun kemoterapiye KHAK gibi yanıt verdiği hala gösterilememiştir. Günümüzde önerilen tedavi cerrahidir, ancak çalışmalar devam etmektedir (15). Battafarona ve ark. (16) yaptıkları

2099 olguyu kapsayan retrospektif çalışmada; BHNK'li olguların, büyük hücreli karsinomlu olgulara göre 5 yıllık sağ kalımlarının ve hastalısız geçen sürenin daha az olduğu, cerrahi yapılan olgularda dahi büyük hücreli karsinoma göre prognozun kötü olduğu ve diferansiyasyonun mutlaka belirlenmesi gerektiği sonucuna varmıştır. Veronesi ve ark. (17) cerrahi yapılmış 144 olgulu BHNK retrospektif değerlendirmesinde; 21 olgunun indüksiyon kemoterapisi aldığı, 24 olgunun adjuvan kemoterapi aldığı belirtilmiştir. Olguların %50'sini evre 1, %20'sini evre 2, %28'ini evre 3, %2'sini evre 4 tümörler oluşturmaktadır. Beş yıllık ortalama sağ kalım oranı %42,5 olup bu oran evre 1 için %52, evre 2 için %59, evre 3 için %20'dir. Preoperatif veya postoperatif kemoterapi alan grupta sağ kalım avantajı görülmüştür. Evre 1 hastalıkta dahi kemoterapinin prognozu olumlu yönde etkileyebileceği belirtilmiştir. İndüksiyon kemoterapisine cevap oranı %80 olarak hesaplanmıştır. Olgumuza erken evre olması ve anatomik rezeksiyon yapılmasına rağmen; ilk konulan tanının gastrointestinal sistem kaynaklı nöroendokrin karsinom olarak raporlanması nedeniyle adjuvan kemoterapi düşünülmemiştir.

Akciğerin BHNK'ları, yüksek grade'li nöroendokrin tümörler olup; biyolojik davranış olarak, KHAK'a benzerler. Kötü prognozlu tümörler olduğu için cerrahi tek başına yeterli değildir. Multimodal tedaviler prognozu olumlu yönde etkilemektedir (18). Iyoda ve ark. (19) yaptıkları çalışmada: rezeksiyon yapılan evre 1A büyük hücreli nöroendokrin tümörlerin prognozunu, aynı evrede rezeksiyon yapılan adenokarsinom ve skuamöz hücreli karsinomlu olgularla karşılaştırmışlar ve 5 yıllık sağ kalımı nöroendokrin tümörler için %54,5 ve adenokarsinom ve skuamöz hücreli karsinomlular için %89,3 olarak hesaplamışlardır. Anatomik olarak rezeke edilmesine rağmen, birçok tümör uzak metastazlar ile karşımıza çıkabilmektedir. Bu yüzden cerrahi yalnız başına yeterli olmayabilir, cerrahi sonrası adjuvan kemoterapi gerekebilir.

Doddoli ve ark. (13) çalışmalarında, erken evre tümörlerde cerrahi tedavinin iyi sonuçlar verdiğini öne sürmüştür. Saji ve ark. (20) yaptıkları retrospektif bir çalışmada; sadece cerrahi yapılanlara karşılık, cerrahi sonrası adjuvan kemoterapi alan olgularda, anlamlı sağ kalım avantajı olduğunu göstermiştir. Aynı çalışmada perioperatif kemoterapinin (ilk 24 saat ile ilk 7 gün arasında) rezeke edilen BHNK'de faydalı olduğunu göstermektedir. Yine de akciğerin BHNK'sinin tedavisi için oluşmuş fikir birliği yoktur (21). Nadir görülmesi nedeniyle bu çalışmalar zaman alacağından, moleküler belirteçlere göre hedef tedavilerini geliştirilmesine çalışılmaktadır.

SONUÇ

Sonuç olarak, BHNK'ler, patolojik tanının zor olduğu, tedavi ve sağ kalım açısından KHAK'a benzer özellikler taşıyan, tedavisinde tam olarak bir fikir birliğinin sağlanmadığı kanserlerdir. Agresif ve metastaz yapma potansiyelleri nedeni ile yakın takibi ve cerrahi sonrası adjuvan terapinin uygulanması tavsiye edilmektedir. Ancak bu tümörlerin nadir görülmesi nedeni ile geniş olgu serileri içeren çalışmalara ihtiyaç vardır.

ÇIKAR ÇATIŞMASI

Bu makalede herhangi bir çıkar çatışması bildirilmemiştir.

YAZAR KATKILARI

Fikir - F.Y., Y.A.K., A.K., E.T.; Tasarım ve Dizayn - F.Y., Y.A.K., A.K., E.T.; Denetleme - F.Y., Y.A.K., A.K., E.T.; Kaynaklar - F.Y., Y.A.K.; Malzemeler - F.Y., A.K.; Veri Toplama ve/veya İşleme - F.Y., Y.A.K., E.T.; Analiz ve/veya Yorum - F.Y., Y.A.K., E.T.; Literatür Taraması - F.Y., Y.A.K.; Yazıyı Yazan - F.Y., Y.A.K., A.K.; Eleştirel İnceleme - F.Y., Y.A.K., E.T.

KAYNAKLAR

1. Mougey AM, Adler DG. Neuroendocrine tumors: Review and clinical update. *Hospital Physician* 2007; 51:12-20.
2. Klimstra DS, Modlin IR, Coppola D, Lloyd RV, Suster S. The pathologic classification of neuroendocrine tumors: a review of nomenclature, grading and staging systems. *Pancreas* 2010; 39:707-12. [\[CrossRef\]](#)
3. Moran CA, Suster S, Coppola D, Wick MR. Neuroendocrine carcinomas of the lung. *Am J Clin Pathol* 2009; 131:206-21.
4. Hage R, Seldenrijk K, de Bruin P, van Swieten H, van den Bosch J. Pulmonary large-cell neuroendocrine carcinoma (LCNEC). *Eur J Cardiothorac Surg* 2003; 23: 457-60. [\[CrossRef\]](#)
5. Cerilli LA, Ritter JH, Mills SE, Wick MR. Neuroendocrine neoplasms of the lung. *Am J Clin Pathol* 2001; 116:S65-96.
6. Travis WD, Brambilla E, Nicholson AG, Yatabe Y, Austin JH, Beasley MB, 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. [\[CrossRef\]](#)
7. Travis WD. The 2015 WHO classification of lung tumors. *Pathologie* 2014; 35 Suppl 2:188. [\[CrossRef\]](#)

8. Travis WD, Gal AA, Colby TV, Klimstra DS, Falk R, Koss MN. Reproducibility of neuroendocrine lung tumor classification. *Hum Pathol* 1998; 29:272-9. [\[CrossRef\]](#)
9. Rekhtman N. Neuroendocrine tumors of the lung: an update. *Arch Pathol Lab Med* 2010; 134:1628-38. [\[CrossRef\]](#)
10. Garcia-Yuste M, Matilla JM, Alvarez-Gago T, Duque JL, Heras F, Cerezal LJ, et al. Prognostic factors in neuroendocrine lung tumors: a Spanish multicenter study. Spanish multicenter study of neuroendocrine tumors of the lung of the Spanish Society of Pneumology and Thoracic Surgery. *Ann Thorac Surg* 2000; 70: 258-63.
11. Paci M, Cavazza A, Annessi V, Putrino I, Ferrari G, De Franco S, et al. Large cell neuroendocrine carcinoma of the lung: a 10-year clinicopathologic retrospective study. *Ann Thorac Surg* 2004; 77:1163-7. [\[CrossRef\]](#)
12. Miller VA1, Kris MG, Shah N, Patel J, Azzoli C, Gomez J, et al. Bronchioloalveolar pathologic subtype and smoking history predict sensitivity to gefitinib in advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2004; 22:1103-9. [\[CrossRef\]](#)
13. Doddoli C, Barlesi F, Chetaille B, Garbe L, Thomas P, Giudicelli R, et al. Large cell neuroendocrine carcinoma of the lung: an aggressive disease potentially treatable with surgery. *Ann Thorac Surg* 2004; 77:1168-72. [\[CrossRef\]](#)
14. Akciğer karsinomlarının patolojisi. Göğüs Cerrahisi, Ökten İ, Kavukçu HŞ, Ed. 2. Baskı, İstanbul: İstanbul Tıp Kitapevi; 2013:1045-72.
15. Iyoda A, Hiroshima K, Baba M, Saitoh Y, Ohwada H, Fujisawa T. Pulmonary large cell carcinomas with neuroendocrine features are high grade neuroendocrine tumors. *Ann Thorac Surg* 2002; 73:1049-54. [\[CrossRef\]](#)
16. Battafarano RJ, Fernandez FG, Ritter J, Meyers BF, Guthrie TJ, Cooper JD, et al. Large cell neuroendocrine carcinoma: an aggressive form of non-small cell lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2005; 130:166-72. [\[CrossRef\]](#)
17. Veronesi G, Morandi U, Alloisio M, Terzi A, Cardillo G, Filosso P, et al. Large cell neuroendocrine carcinoma of the lung: a retrospective analysis of 144 surgical cases. *Lung Cancer* 2006; 53:111-5. [\[CrossRef\]](#)
18. Iyoda A, Makino T, Koezuka S, Otsuka H, Hata Y. Treatment options for patients with large cell neuroendocrine carcinoma of the lung. *Gen Thorac Cardiovasc Surg* 2014; 62:351-6. [\[CrossRef\]](#)
19. Iyoda A, Hiroshima K, Moriya Y, Sekine Y, Shibuya K, Iizasa T, et al. Prognostic impact of large cell neuroendocrine histology in patients with pathological stage Ia pulmonary non-small cell carcinoma. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2006; 132:312-5.
20. Saji H, Tsuboi M, Matsubayashi J, Miyajima K, Shimada Y, Imai K, et al. Clinical response of large cell neuroendocrine carcinoma of the lung to perioperative adjuvant chemotherapy. *Anticancer Drugs* 2010; 2:89-93. [\[CrossRef\]](#)
21. Iyoda A, Hiroshima K, Nakatani Y, Fujisawa T. Pulmonary large cell neuroendocrine carcinoma: its place in the spectrum of pulmonary carcinoma. *Ann Thorac Surg* 2007; 8:702-7.