

**БЕЛОДРОБЕН НЕВРОЕНДОКРИНЕН
КАРЦИНОМ С КЛИНИЧЕН ДЕБЮТ
НА ПЪРВИЧЕН МЕДИАСТИНАЛЕН
ТУМОР. ХИСТОЛОГИЧНО И
ИМУНОХИСТОХИМИЧНО
ТИПИЗИРАНЕ НА МЕТАСТАЗА В
ЛИМФЕН ВЪЗЕЛ**

Лиляна Петкова

*Отделение по клинична патология,
МБАЛ - гр. Добрич*

РЕЗЮМЕ

Невроендокринните тумори са особена група новообразувания, възникващи от клетки, продуциращи и секретирани биогенни амини и полипептиди с хормонален характер. Основното качество на клетките от тази група е натрупване на прости амини, водещи до образуване на биоамини, които от своя страна служат за изграждане на комплексни пептиди и полипептиди с различна хормонална активност (инсулин, калцитонин, гастрин и др.). Ултраструктурната характеристика позволява идентифицирането на клетките от APUD. В нашия случай, туморът принадлежи към групата на дребноклетъчните невроендокринни карциноми, които са с агресивно биологично поведение, лошо терапевтично повлияване и недобра прогноза. Направен е селективен имунохистохимичен панел, достатъчен за определяне на органната локализация – туморът е TTF 1 позитивен, освен това не реагира при маркиране със CD 5 и CD 117 – 62 до 80% от тимусните карциноми позитивират CD 5, 80 до 86% от тях позитивират CD 117, т.е. не се касае за карцином на тимуса и в същото време туморът показва класическа невроендокринна експресия – всички туморни клетки позитивират високостепенна.

Ключови думи: белодробни тумори, невроендокринен карцином, имунофенотип

Касае се за пациент на 68г., хоспитализиран с левостранна пневмония, тежко общо състояние, оплаквания от болки в гърдите, кашлица, субфебрилитет, от около месец затруднено преглъщане и видима тегловна консумация. При прегледа установен увеличен лимфен възел на шията, субокципитално. Образнодиагностично (КАТ) - мекотъканно еквивалентна формация в предно горен медиастинум с умерено

**LUNG NEUROENDOCRINE
CARCINOMA WITH CLINICAL DEBUT
OF A PRIMARY MEDIASTINAL
TUMOR. HISTOLOGICAL AND
IMMUNOHISTOCHEMICAL TYPING OF
LYMPH NODE METASTASIS**

Liliana Petkova

Department Clinical Pathology, MBAL - Dobrich

ABSTRACT

Neuroendocrine tumors (NETs) are a special group neoplasms arising from cells, producing and secreting biogenic amines and polypeptides of a hormonal nature. The main quality of the cells of this group is the accumulation of simple amines leading to the formation of bioamines, which in turn are used for the construction of complex peptides and polypeptides with different hormonal activity (insulin, calcitonin, gastrin, etc.). The ultrastructural evaluation allows for the identification of APUD cells. In our case, the tumor belongs to the group of small-cell neuroendocrine carcinomas, which have aggressive biological behavior, poor therapeutic response and poor prognosis. A selective immunohistochemical panel was performed, sufficient for the organ's localization - the tumor is TTF 1 positive, furthermore, it does not react to marking with CD5 and CD 117 - 62 to 80 % of the thymic carcinomas react positive for CD 5, 80 to 86% for CD 117; i.e., it is not a carcinoma of the thymus, and at the same time the tumor shows a classical NET expression – all cells react positive for high-grade tumors.

Keywords: lung tumors, neuroendocrine carcinoma, immunophenotype

A 68 years old patient, hospitalized with left-sided pneumonia, in serious overall condition, chest pain complaints, cough, subfebrility, about a month difficulty in swallowing and visible mass consumption. A suboccipital enlarged lymph node in the neck was found on examination. Diagnostic imaging (CT) – soft tissue equivalent formation in the front upper mediastinum with moderate aortic compression and dislocation; conglomerate lesion in the middle mediastinum – lymph node package; conclusion – volume process in the front upper mediastinum, probable carcinoma of the thymus with propagation in the neighborhood and lymphoglandular metastases. Because of the demonstrated achalasia, esophagoscopy and gastroscopy was performed

изразена аортна компресия и дислокация; конгломератна лезия в средния медиастинум – пакет лимфни възли ; заключение – обемен процес в предно горен медиастинум, вероятен карцином на тимуса с пропация по съседство и лимфоглезни метастази. Поради проявената ахалазия е извършена езофаго и гастроскопия със заключение от изследването – хроничен атрофичен пангастрит и тежък езофагит с ангажиране предимно на горна и средна трета на хранопровода, извършена биопсия, хистологично потвърждаваща ендоскопската находка, без морфологични данни за неопластичен процес. Фибробронхоскопия – лекостепенна стеноза на ляв главен бронх и прорастване на трахеалия еперон от тумор по съседство, извършена четкова биопсия с резултат от цитологичното изследване – дребноклетъчен малигнен тумор, вероятно недиференциран дребноклетъчен карцином; препарати от храчка – без подозрителни клетки в находката. Туморът е неоперабилен. Ексцизиран е достъпен субокципитален лимфен възел, хистологично и имунохистохимично изследван: светлинномикроскопски – паренхим изцяло ангажиран от туморни гнезда и повлекла, сепарирани от съединителнотъканна строма; дребни до интермидерни туморни клетки с оскъдна цитоплазма и предимно ядрено представяне с хиперхромазия, ядрена конформация, припокриване и ядрено размачкване, изразена митотична активност ; имунохистохимично туморните клетки проявяват dot – like CK AE1/3 експресия, всички позитивират високостепенна TTF 1, EMA, Chromogranin A експресия, групи от туморни клетки позитивират NSE – фокална експресия, негативни при маркиране с високомолекулен цитокератин, не позитивират CD 5 и CD 117 (маркери за карцином на тимуса), не позитивират CD 45 и CD 20 (лимфоидни маркери), висока Ki 67 експресия - касае се за метастатичен тумор, хистологично представен като дребноклетъчен карцином с имунофенотип на невроендокринен , белодробно локализиран. Заключение от морфологичното изследване е за метастаза в шийен лимфен възел от белодробен дребноклетъчен невроендокринен карцином.

Касае се за първичен невроендокринен карцином от бронхогенно огнище образнодиагностично недетектабилно, с масивно медиастинално метастазиране, преценено като първичен медиастинален тумор.

Напоследък все по-често определяме туморите чрез техните лимфоглезни метастази, ползвайки

with a conclusion of the study – chronic atrophic pangastritis and severe esophagitis, involving mainly the upper and the middle third of the esophagus; biopsy was performed, histologically confirming the endoscopic findings without morphological evidence of a neoplastic process. Fibrobronchoscopy – mild stenosis of the left main bronchus and trachea eperon sprouting from an adjacent tumor; brush biopsy was performed with a result from Pap smear – small-cell malignant tumor, probably undifferentiated small-cell carcinoma; preparations of sputum – no suspicious cells in the finding. The tumor is inoperable. An available suboccipital lymph node was excised, studied histologically and immunohistochemically: light microscopy – parenchyma, fully engaged by tumor nests and strands, separated by connective tissue stroma; small to intermediate tumor cells with scant cytoplasm and mainly nuclear presentation with hyperchromasia, nuclear conformation, overlap and nuclear crush, distinct mitotic activity; immunohistochemical tumor cells show dot-like CK AE1/3 expression, all positive for high-TTF 1, EMA, Chromogranin A expression; groups of tumor cells react positive for NSE focal expression; negative in marking with high molecular weight cytokeratin; negative for CD 5 and CD 117 (markers for carcinoma of the thymus); negative for CD 45 and CD 20 (lymphoid markers); high Ki-67 expression – it is a metastatic tumor, histologically presented as small cell carcinoma with a neuroendocrine immunophenotype, localized in the lung. The conclusion from the morphological study is a metastasis in a cervical lymph node from small cell lung NET.

It is a primary NET from a bronchogenic focus, undetectable by diagnostic imaging, with massive mediastinal metastasis, evaluated as a primary mediastinal tumor.

Recently tumors are increasingly defined by their lymphoglandular metastases using immunohistochemical methods. For the NET group, immunohistochemistry is a routine diagnostic procedure.

NETs are a special group of neoplasms, arising from cells, producing and secreting biogenic amines and polypeptides with a hormonal nature. For the first time they were identified in 1897 by Kulchitsky. In 1953, the serotonin secretion from these cells was discovered, their histochemical characteristics were clarified later, and the concept for the APUD system and its tumors was established by Pearse in 1971. The main quality of the cells in this group is the accumulation of simple amines leading

имунохистохимични методи. За групата на NET, имунохистохимията е рутинна диагностична процедура.

Невроендокринните тумори са особена група новообразувания, възникващи от клетки, продуциращи и секретирани биогенни амини и полипептиди с хормонален характер. За първи път са били идентифицирани през 1897г. от Kulchitsky, 1953г. е установена секрецията на серотонин от тези клетки, като по-късно са изяснени и други техни хистохимични качества и е създадена концепцията за APUD системата и нейните тумори от Pearse 1971г. Основното качество на клетките от тази група е натрупване на прости амини, водещи до образуване на биоамини, които от своя страна служат за изграждане на комплексни пептиди и полипептиди с различна хормонална активност (инсулин, калцитонин, гастрин и др.). Ултраструктурната характеристика позволява идентифицирането на клетките от APUD системата, тъй като те се отличават освен с груб ендоплазматичен ретикулум, развит комплекс на Golgi, голямо количество свободни рибозоми и с характерното наличие на секреторни гранули. Клетките на NET, в някои случаи притежават много изразено белезите на нормалните клетки, явяващи се техни прекурсори, което позволява диагностиката им да се извършва, чрез неособенно голям брой морфологични методи. Идентифицирането им се осъществява с помощта на някои хистохимични методи, основно стандартната техника за аргирофилия по Grimelius. Имунохистохимично, има дълъг списък от потенциални невроендокринни маркери, като най-широко използвани са Chromogranin, Synaptophysin, PGP9.5, NSE, N – CAM (CD 56)

Световната Здравна Организация класифицира NET в три основни категории:

- Добре диференцирани невроендокринни тумори
- Добре диференцирани (high grade) невроендокринни карциноми
- Слабо диференцирани (low grade) невроендокринни карциноми

2010г. американския Съвместен комитет за рака (AJCC), СЗО и Европейското общество за невроендокринни тумори (ENETS) представят единна система за класифициране на тези новообразувания и ги разделят в две основни групи: Добре диференцирани невроендокринни неоплазми и лошо диференцирани невроендокринни неоплазми. Втората група

to the formation of bioamines which in turn are used for the construction of complex peptides and polypeptides with other hormonal activity (insulin, calcitonin, gastrin, etc.). Ultrastructural evaluation allows for the identification of APUD system cells since they are characterized by rough endoplasmic reticulum, a developed Golgi complex, a large amount of free ribosomes and a characteristic presence of secretory granules. The NET cells, in some cases, have very distinct signs of normal cells, which are their precursors, which allows for the diagnosis to be carried out by a smaller number of morphological methods. Identification is done with the aid of some histochemical methods, primarily the standard technique for argyrophilia by Grimelius. Immunohistochemically, there is a long list of potential neuroendocrine markers, and the most widely used are Chromogranin, Synaptophysin, PGP9.5, NSE, N-CAM (CD 56).

The World Health Organization classifies NET into three main categories:

- Well-differentiated NETs
- Well-differentiated (high grade) NETs
- Poorly differentiated (low grade) NETs

In 2010, the American Joint Committee on Cancer (AJCC), WHO and the European Society for NETs (ENETS) present a uniform system for classifying these neoplasms and divide them into two main groups: well-differentiated NETs and poorly differentiated NETs. The tumors in the second group have aggressive biological behavior – quick spread, therapeutic resistance and poor prognosis.

Placing a given tumor in one of the categories depends on the defined histological characteristics: size, lymphovascular invasion, mitotic activity, Ki-67 proliferative index, invasion into adjacent organs, presence of metastasis, hormone production (secretory activity). From the viewpoint of functional activity, associated with the secretory products, they are divided into functional and non-functional.

The anatomical distribution of these tumors is diverse; they occur in different areas of the body, in solitary or multiple formation, the most common regions being the lungs and the gastrointestinal tract. Pulmonary NETs account for approximately 5% of primary lung neoplasms (relatively rare tumors); they develop at a younger than the predilectional age for lung cancer, most commonly in the 50s. They are identically distributed in men and women; usually in large bronchi. Although development of such tumors is also observed in the peripheral parts of the lungs, primary tracheal engagement is extremely rare. The growth of the tumor to the bronchial lumen takes place

тумори се отличават с агресивно биологично поведение – бързо разпространение, терапевтична резистентност, лоша прогноза.

Поставянето на даден тумор в една от категориите зависи от дефинираните хистологични характеристики: размер, лимфоваскуларна инвазия, митотична активност, Ki 67 пролиферативен индекс, инвазия в съседни органи, наличие на метастази, хормонална продукция (секреторна активност). От гледна точка на функционалната активност, свързана със секреторната продукция, те се разделят на функционални и нефункционални.

Анатомичното разпределение на тези тумори е разнообразно, възникват в различни области на тялото, солитарно или мултиплно, като най-често са в белите дробове и чревния тракт. Белодробните невроендокринни тумори съставляват около 5% от първичните белодробни неоплазии (сравнително редки тумори); развиват се в по-млада възраст, от предилекционната за белодробния карцином, най-често в пето десетолетие, идентично разпределени при мъже и жени; обикновено в големи бронхи, макар и да се наблюдава развитието на тези тумори и в периферните части на белите дробове, изключително рядко е първичното трахеално ангажиране. Разрастването на тумора към лумена на бронха става под формата на айсберг, така че по-голямата част от туморната формация се развива в периферния белодробен паренхим. По необичайно е първичното огнище да е много малко и клинично да иницира с голяма медиастинална маса, имитираща първичен медиастинален тумор, както е описаният от нас случай. Добре диференцираните белодробни невроендокринни карциноми в около 10% от случаите се асоциират с паранеопластични синдроми, поради експресия на пептидни хормони – карциноиден синдром, Кушинг синдром, др. В описания от нас случай няма такава функционална активност. Клиниката е детерминирана от туморния растеж и метастазиране. В диагностичен план основно влизат в съображение първичен медиастинален тумор в предно-горен медиастинум – карцином на тимуса авансирал по съседство, лимфожлезно метастазирал и съответно малък белодробен карцином с рентгенографски неотчетливо първично огнище, инфилтрация по съседство и масивно медиастинално метастазиране. Хистологичната находка определя тумора като недиференциран дребноклетъчен карцином. Не разполагаме с възможности

in the form of an iceberg, so that the majority of the tumor formation is developed in the peripheral lung parenchyma. More unusual is for the primary focus to be very small and clinically to initiate with a large mediastinal mass, imitating a primary mediastinal tumor, as is in the described case. In about 10% of the cases the well-differentiated pulmonary NETs are associated with paraneoplastic syndromes due to an expression of peptide hormones – carcinoid syndrome, Cushing's syndrome, etc. In the described case there is no such functional activity. The clinic is determined by tumor growth and metastasis. From a diagnostic viewpoint we mainly have the following considerations: primary mediastinal tumor in the front upper mediastinum – advanced carcinoma of the thymus in the neighborhood, lymphoglandular metastatic and respectively small cell lung cancer with radiographically unrecognizable primary focus, infiltration in the neighborhood and massive mediastinal metastasis. The histological findings identify the tumor as an undifferentiated small cell carcinoma. We do not have the option for electron microscope studies. A selective immunohistochemical panel was performed, sufficient for the organ's localization – the tumor is TTF 1 positive, furthermore it does not react to marking with CD5 and CD 117 – 62 to 80 % of the thymic carcinomas react positive for CD 5, 80 to 86% for CD 117, i.e., it is not a carcinoma of the thymus, and at the same time the tumor shows a classical NET expression – all cells react positive for high-grade Chromogranin A and a focal (in groups of cells) NSE expression, dot-like reaction in CK AE1/3 marking.

The WHO classifies the neuroendocrine lung tumors in 2004 into four main groups - typical carcinoid tumors, atypical carcinoid, large cell and small cell NETs.

The typical carcinoid tumors – central and peripheral, are characterized by low nuclear grade, very low mitotic activity (less than 2 per 10 HPF), absence of necrosis, very well presented neuroendocrine architecture, immunophenotypic and ultrastructural image.

The atypical carcinoid tumors are characterized by a higher mitotic activity (2 to 10 per 10 HPF) and/or necrosis, mainly dotted, well-defined neuroendocrine architectonic, immunophenotype and ultrastructure. Large cell NETs are made of larger cells compared to that of the atypical carcinoid, have a higher mitotic activity (more than 10 per 10 HPF), focal necrosis, often extensive, with a poorly represented neuroendocrine architectonic, manifested with a

за електронномикроскопски изследвания. Направен е селективен имунохистохимичен панел, достатъчен за определяне на органната локализация – туморът е TTF 1 позитивен, освен това не реагира при маркиране със CD 5 и CD 117 – 62 до 80% от тимусните карциноми позитивират CD 5, 80 до 86% от тях позитивират CD 117, т.е. не се касае за карцином на тимуса и в същото време туморът показва класическа невроендокринна експресия – всички туморни клетки позитивират високостепенна Chromogranin A и фокална (в групи от клетки) NSE експресия, dot – like реакция при маркиране с CK AE1/3 .

СЗО класифицира невроендокринните белодробни тумори 2004г. в четири основни групи – типични карциноидни тумори, атипичен карциноид, едроклетъчен и дребноклетъчен невроендокринен карцином.

Типичните карциноидни тумори – централни и периферни, се характеризират с нисък нуклеарен грейд, много ниска митотична активност (по-малко от 2 на 10 HPF), липса на некрози, много добре представена невроендокринна архитектура, имунофенотипен и ултраструктурен образ.

Атипичните карциноидни тумори се представят с по-висока митотична активност (2 до 10 на 10 HPF) и/ или некрози предимно точкови, добре очертана невроендокринна архитектура, имунофенотип и ултраструктура.

Едроклетъчните невроендокринни карциноми са изградени от по-едри клетки, сравнени с тези на атипичния карциноид, притежават по-висока митотична активност (повече от 10 на 10 HPF), имат фокални некрози, често екстензивни, не добре представена невроендокринна архитектура, манифестирана с гнезден строеж от клетки с периферно палисадно подреждане и розета-like структури; независимо от това притежават ултраструктура и имунофенотип на невроендокринни тумори.

Дребноклетъчните невроендокринни карциноми се отличават с типична цитологично-архитектурна находка, която по никакъв начин не подсказва невроендокринната природа на тумора – повлекла, гнезда, розети и псевдо розети от клетки, в които доминират ядрата, с хиперхромазия и нуклеоларно маскиране, ядрена конформация, припокриване и фокален кръш, цитоплазмите са оскъдни и неотчетливи; митотичната активност е висока. Ултраструктурното и имунохистохимично изследване определя тяхната невроендокринна природа, макар и понякога в много по-малка

locular structure of cells with a peripheral palisade arrangement and rosette-like structures; nevertheless, they possess the ultrastructure and immunophenotype of NETs.

Small cell NETs are characterized by a typical cytologic-architectural finding, which in no way suggests the neuroendocrine nature of the tumor – strands, nests, rosettes and pseudo rosettes of cells, dominated by nuclei with hyperchromasia and nucleolar masking, nuclear conformation, overlap and focal crush; cytoplasm are scarce and unrecognizable; mitotic activity is high. The ultrastructural and immunohistochemical study determines their neuroendocrine nature, although sometimes in a much lesser extent than in the other tumor groups.

In our case, the tumor belongs to the group of small cell NETs, with aggressive biological behavior, poor therapeutic response and poor prognosis.

There is one more group of lung tumors with non-small cell neuroendocrine features – these are tumors that histologically do not have a neuroendocrine architectonic and look like non-small cell carcinomas of one type or another, but ultrastructurally and immunohistochemically demonstrate a neuroendocrine nature. This occurs, e.g., in about one third of adenocarcinomas. The neuroendocrine marker expression in these tumors has no prognostic meaning, different from that of the group to which the studied tumor belongs.

Address for correspondence:

Dr Petkova Lilyana
Clinic for General and Clinical Pathology
St. Marina university hospital of Varna
1 Hristo Smirnenski Street
Varna 9000

степен, отколкото при туморите от другите групи. В нашия случай, туморът принадлежи към групата на дребноклетъчните невроендокринни карциноми, които са с агресивно биологично поведение, лошо терапевтично повлияване и недобра прогноза.

Обособена е още една група белодробни тумори – недребноклетъчни карциноми с невроендокринни белези – това са тумори, които хистологично нямат невроендокринна архитектура и изглеждат като недребноклетъчни карциноми от един или друг тип, но ултраструктурно и имунохистохимично демонстрират невроендокринна природа. Това се случва в около една трета от аденокарциномите например. Невроендокринната маркерна експресия, при тези тумори, няма никакъв прогностичен смисъл, различен от този на групата, към която принадлежи изследвания тумор.

Адрес за кореспонденция:

Д-р Лиляна Петкова
Клиника по Обща и Клинична патология
МБАЛ "Света Марина" ЕАД
ул. Христо Смирненски 1
Варна 9000

REFERENCES

1. Райчев П. Морфологични диагностични приноси към клиничната онкология- тумори на АПУД клетъчна система 1985 год.стр. 7-20
2. Fletcher C. Diagnostic Hystopathology of Tumors 2007. Third Edition Vol 1 p 187-190
3. Stacey M. Sternberg's Diagnostic Surgical Pathology 2010 Fifth Edition Vol 1 p 1079-1081:1086-1090
4. Juan Roasai and Ackerman's Surgical Pathology 2010 Tenth Edition Vol 1 p 349-352
5. Bajetta, Catena, Procopio, Bichisao, Ferrari, Della Torre, De Dosso, Jacobelli, Buzozoni, Mariani, J. Rosai. Is The WHO Classification of NET Useful fo Selecting and Appropriate Treatment 2010
6. D. Klimstra, I. Modlin, D. Coppola, R. Loid, S. Suste. The Pathologic Classification of NET:a review of nomenclature, grading and stading systems 2010
7. ENETS Consensus Guidelines for The Diagnostic and Treatment of Neuroendocrine Tumors 2010
8. Linnoila RI, Piantadosi S, Ruckdeschel JC. Impact of neuroendocrine differentiation in non–small cell lung cancer: the LCSG experience. Chest. 1994;106(6 suppl):367S-371S.
9. Loy TS, Darkow GV, Quesenberry JT. Immunostaining in the diagnosis of pulmonary neuroendocrine carcinomas: an immunohistochemical study with ultrastructural correlations. Am J Surg Pathol. 1995;19:173-182.
10. Folpe AL, Gown AM, Lamps LW, et al. Thyroid transcription factor-1: immunohistochemical evaluation in pulmonary neuroendocrine tumors. Mod Pathol. 1999;12:5-8.
11. Ordonez NG. Value of thyroid transcription factor-1 immunostaining in distinguishing small cell lung carcinomas from other small cell carcinomas. Am J Surg Pathol. 2000;24:1217-1223.
12. Garcia-Yuste M, Matilla JM, Alvarez-Gago T, 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 Pneumonology and Thoracic Surgery (EMETNE-SEPAR). Ann Thorac Surg. 2000;70:258-263.
13. Wick MR, Ritter JH. Neuroendocrine neoplasia of the lung. Ann Thorac Surg. 2000;69:307-308.
14. E. Brambilla 1 , W.D. Travis , T.V. Colby, B. Corrin, Y. Shimosato. The new World Health Organization classification of lung tumours ERJ December 1, 2001 vol. 18 no. 6 1059-1068
15. Alberto M. Marchevsky, Anthony A. Gal, Swati Shah, Michael N. Koss. Morphometry Confirms the Presence of Considerable Nuclear Size Overlap Between “Small Cells” and “Large Cells” in High-Grade Pulmonary Neuroendocrine Neoplasms Am J Clin Pathol

2001;116:466-472

16. W. Cheuk, M. Y. Kwan, Saul Suster, John K. C. Chan. FRCPath Immunostaining for Thyroid Transcription Factor 1 and Cytokeratin 20 Aids the Distinction of Small Cell Carcinoma From Merkel Cell Carcinoma, But Not Pulmonary From Extrapulmonary Small Cell Carcinomas Arch Pathol Lab Med -Vol 125,February 2001

17. Halla Skuladottir, Fred R Hirsch, Heine H Hansen, Jorgen H Olsen Pulmonary neuroendocrine tumors: Incidence and prognosis of histological subtypes. A population-based study in Denmark Lung Cancer Volume 37, Issue 2 , Pages 127-135, August 2002

18. Kenzo Hiroshima^{1,2}, Akira Iyoda³, Takashi Shida⁴, Kiyoshi Shibuya³, Toshihiko Iizasa³, Hirohisa Kishi⁵, Tohru Tanizawa², Takehiko Fujisawa³ and

Yukio Nakatani^{1,2} Distinction of pulmonary large cell neuroendocrine carcinoma from small cell lung carcinoma: a morphological, immunohistochemical, and molecular analysis Modern Pathology (2006) 19, 1358–1368. doi:10.1038/modpathol.3800659; published online 7 July 2006.

19. Rekhtman N. Neuroendocrine tumors of the lung: an update. Arch Pathol Lab Med. 2010 Nov;134(11):1628-38.

20. Travis WD. Advances in neuroendocrine lung tumors. Ann Oncol. 2010 Oct;21 Suppl 7:vii65-71.

21. Altman DG, McShane LM, Sauerbrei W, Taube SE (2012) Reporting Recommendations for Tumor Marker Prognostic Studies (REMARK): Explanation and Elaboration. PLoS Med 9(5): e1001216. doi:10.1371/journal.pmed.1001216.