

肺大細胞神経内分泌癌

伊豫田明¹・廣島健三²・中谷行雄²・藤澤武彦¹

要旨—— 1999年にWHOの肺癌組織分類が改定され、大細胞癌がより詳細に分類された。これは単に組織型が細分化されただけでなく、肺癌の予後を組織型から推測するという観点からみても非常に大きな意味をもつものであった。特に肺大細胞神経内分泌癌 (large cell neuroendocrine carcinoma, 以下 LCNEC) は実際には稀な腫瘍ではなく、認識の広がりによって診断される機会が多くなっている。1991年のTravisらの報告以降、LCNECは、aggressive behaviorを有しており、予後不良な症例が多いという認識はほぼ大勢となりつつある。分類上は大細胞癌の一亜型として分類されているが、生物学的特徴は小細胞癌と類似した特徴を有しており、high-grade neuroendocrine tumorに分類されるべきカテゴリーであると考えられる。治療方法は、術前診断が難しい症例が多く、術後摘出標本の病理組織診断で確定診断がえられる症例が多いため、現時点では手術療法が中心となるが、予後不良なことから考えても手術療法のみでは十分ではなく、病理病期IA期症例を含めて術後補助化学療法を加えた集学的治療が必要である。(肺癌, 2006;46:315-320)

索引用語—— 肺癌, 大細胞神経内分泌癌

Pulmonary Large Cell Neuroendocrine Carcinoma

Akira Iyoda¹; Kenzo Hiroshima²; Yukio Nakatani²; Takehiko Fujisawa¹

ABSTRACT—— In 1999, the World Health Organization (WHO) categorized large cell neuroendocrine carcinoma as a variant of large cell carcinoma. It is important not only to classify histological types of large cell carcinomas of the lung in detail but also to understand that histological subtypes of lung carcinomas are closely related to prognoses. Among large cell carcinomas, large cell neuroendocrine carcinomas are not rare and are more frequently diagnosed by clinicians as recognition of this entity widens. Since Travis et al. first reported LCNEC in 1991, many authors have reported that LCNECs are aggressive tumors and patients with LCNEC have very poor prognoses. Although LCNEC is categorized as a variant of large cell carcinomas, the biological behavior of LCNEC tumors is very similar to those of small cell lung carcinomas, thus LCNEC tumors should be classified as high-grade neuroendocrine tumors. Because of the poor prognosis, surgery alone is not sufficient to cure LCNEC tumors, and patients with LCNEC must receive multimodality therapies including adjuvant chemotherapy even if the pathological stage is IA. (*JJLC*. 2006;46:315-320)

KEY WORDS—— Lung carcinoma, Large cell neuroendocrine carcinoma

はじめに

WHO肺癌組織分類規約¹の改定に伴い、大細胞神経内分泌癌 (large cell neuroendocrine carcinoma, 以下

LCNEC)が新たに大細胞癌の一亜型として分類された。LCNECはその形態や生物学的特徴から小細胞癌と類似した部分が多く認められるが、分類上非小細胞癌とされており、治療上、その取り扱いに関して統一した見解は

千葉大学大学院医学研究院 ¹胸部外科学, ²診断病理学。
別刷請求先: 藤澤武彦, 千葉大学大学院医学研究院胸部外科学,
〒260-8670 千葉県千葉市中央区亥鼻1-8-1 (e-mail: fujisawat@
faculty.chiba-u.jp)。

※第46回日本肺癌学会総会教育講演。
Departments of ¹Thoracic Surgery, ²Diagnostic Pathology,

Graduate School of Medicine, Chiba University, Japan.

Reprints: Takehiko Fujisawa, Department of Thoracic Surgery,
Graduate School of Medicine, Chiba University, 1-8-1 Inohana,
Chuo-ku, Chiba 260-8670, Japan (e-mail: fujisawat@faculty.chiba-u.
jp).

© 2006 The Japan Lung Cancer Society

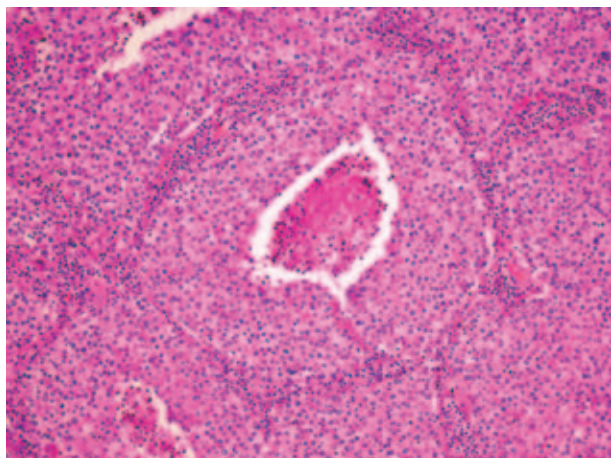


Figure 1. Histological features of large cell neuroendocrine carcinoma (LCNEC). (Hematoxylin-eosin (HE) stain, $\times 10$). The tumor cells have a neuroendocrine morphology with organoid nesting, palisading, and rosettes. Numerous mitoses are seen. Cytologic features include large cell size, low nuclear to cytoplasmic ratio, fine chromatin, and nucleoli.

えられていない。LCNECの頻度は多くはないが、臨床医の認識が高まるにつれて症例が蓄積され、徐々にその病態が明らかになってきている。今回われわれは、現時点での報告を元に、LCNECの臨床病理像の解析を試みた。

病理組織分類の変遷

従来肺原発神経内分泌腫瘍は、定型的カルチノイド、非定型的カルチノイド、小細胞癌の3つのカテゴリーに分類されていたが、² 非定型的カルチノイドと小細胞癌の間に、第4のカテゴリーが存在する可能性は、以前より指摘されていた。^{3,4} 1991年にTravisら⁵は、LCNECを明文化するとともに、悪性度としては非定型的カルチノイドと小細胞癌の中間に位置するものという認識を示し、1998年にはさらに症例を増やして報告した。⁶ その後、LCNECというカテゴリーは1999年のWHO肺癌組織分類において導入された¹が、その位置づけは大細胞癌の一亜型としてであった。

WHO肺癌組織分類

WHO分類のなかでLCNECは大細胞癌の一亜型として分類されたが、さらに必ずしも均一の組織像を示さず、小細胞癌、腺癌、扁平上皮癌、巨細胞癌などが混在する例が記された。その場合、小細胞癌との組み合わせは混合型小細胞癌に、その他の組み合わせは混合型LCNECと分類されることとなった。LCNECの組織学的特徴を要約すると、神経内分泌形態 (Figure 1) と分化 (Fig-

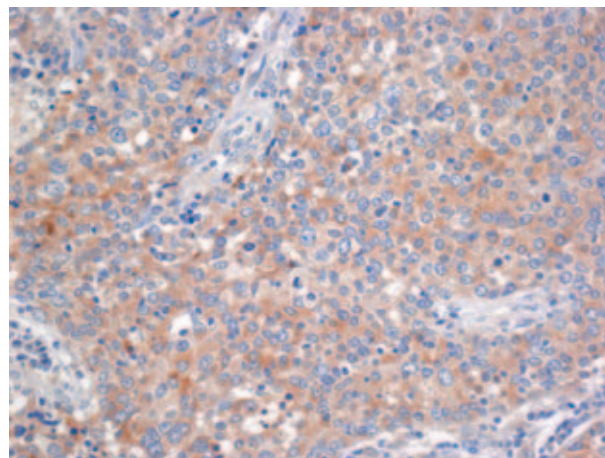


Figure 2. Immunohistochemistry ($\times 20$). The tumor cells stain positively with a polyclonal anti-synaptophysin antibody.

ure 2)の両者を合わせもち、多数の細胞分裂像を呈し、細胞学的には非小細胞癌の特徴を有するということになる。具体的には形態的特徴として(1)類器官構造、柵状配列、ロゼット構造などの存在、(2)細胞分裂像は光学顕微鏡下高倍率10視野(2mm²相当)で11個以上、(3)広範囲の壊死巣の存在、(4)腫瘍細胞の核のサイズが大きく(少なくともリンパ球3個分以上)、N/Cは比較的小さく、核小体が目立つなど、細胞像が非小細胞癌に特徴的であることなどであり、神経内分泌分化とは免疫染色において神経内分泌マーカーに陽性か、電子顕微鏡で神経内分泌顆粒を証明することとなっており、その量の多寡に関しては触れられていない。神経内分泌マーカーとしては、chromograninとsynaptophysinを信頼できるマーカーとしており、neural-cell-adhesion-molecule (NCAM)も有用であるとされたが、これまで神経内分泌マーカーとして使用されていたneuron-specific enolase (NSE)は特異性に乏しいために薦められていない。

臨床像

LCNECは生検検体のみでの診断は難しいことが多いが、細胞学的特徴などが検討され^{7,8}術前診断の可能性を含めて研究が進められている。しかしながら現時点では術前診断が困難なため手術標本において確定される場合がほとんどである。そのためLCNECに関する報告は肺癌切除症例での検討が中心となっている。

症例の蓄積とともに次第に全体の臨床像も明らかになりつつあるが、LCNECの頻度は、肺癌切除例のなかで2.4%、⁹ 2.87%、¹⁰ 3.1%¹¹など約2~3%とする報告が多い。男性が優位で(84.0%、⁹ 89.4%、¹² 81.3%¹³)、カルチノイドに比べて高齢者、⁹ 重喫煙者⁹が多く、喫煙者の頻

度は98.6%,¹² 94%¹³という報告がある。腫瘍マーカーはCEAの上昇する症例が37.8%,⁹ 48.5%,¹² NSEが34.5%,⁹ 12.4%,¹² ProGRPが25.8%¹²で、CEAの上昇する頻度が高い。

切除標本の検索から、核分裂像は平均60個/2mm²であり、リンパ節転移の頻度は多く、術後病理病期も進行症例が多くみられた。⁹ 免疫組織化学的に神経内分泌マーカーの発現はTakeiら¹¹の報告ではchromograninが82%, synaptophysinが91%, NCAMが91%であり、全例陽性となるマーカーはみられず、また、3つのマーカーともに陽性となったものは68%, ひとつしか陽性にならなかった症例は87例中13例(14.9%)に認められた。

生物学的特徴

現時点ではLCNECは非小細胞癌である大細胞癌の一亜型として分類されているが、今後の治療戦略をたてるにあたり、その生物学的特徴を把握することは重要である。形態学的にみて、臨床細胞学的見地からLCNECの細胞像を従来の大細胞癌と比較した検討では、LCNECは比較的均一な腫瘍細胞が、高度の壊死を背景にロゼットや柵状配列など特徴的な配列を示したのに対して、従来の大細胞癌は細胞異型が強く、背景に高度の炎症性細胞浸潤を認めた。Morphometry解析では統計学的有意差をもって細胞像が異なっている。⁸ また、LCNECと従来の大細胞癌の切除標本にて、P53蛋白、Bcl-2の発現率とKi-67 labeling indexを比較すると、P53の発現率で差は認めなかったものの、LCNEC症例はBcl-2の発現率とKi-67 labeling indexが有意に上昇していた。¹⁴ これらは、増殖能を含めた生物学的特徴がLCNECと従来の大細胞癌では異なることを示唆する結果であった。

一方、神経内分泌腫瘍におけるLCNECの位置づけに関する報告は比較的多い。Onukiら¹⁵は、神経内分泌腫瘍のなかでもloss of heterozygosityやgene mutationの頻度に差がみられることを示した。Ruschら¹⁶はKi-67, P53, RbらがLCNECとcarcinoidを区別するのに有用であったとしている。Przygodzkiら¹⁷は、遺伝子解析、および免疫組織化学的にLCNECはSCLC (small cell lung carcinoma)と類似していると述べている。Jonesら¹⁸はマイクロアレイ解析によってLCNECとSCLCを区別することはできなかったが、それらhigh-grade neuroendocrine tumorのなかで、予後良好群を判別することは可能であったとしている。われわれ¹⁹は、大細胞癌のなかでLCNECを含めて神経内分泌形態もしくは分化どちらか一方でもみられる症例をlarge cell carcinoma with neuroendocrine features (LCNF)として定型的、非定型的カルチノイド、および小細胞癌の切除症例

Table 1. The Prognosis of Patients with LCNEC

Author	5-year overall survival rate (in stage I)	Year
Travis WD	27%	1998
Iyoda A	35.3%	2001
Takei H	57% (67%)	2002
Paci M	21.2% (27%)	2004
Battafarano RJ	30.3% (33.3%)	2005
Rossi G	27.6% (33%)	2005
Asamura H	40.3% (57.8%)	2006
Veronesi G	43% (52%)	2006

と比較したところ、カルチノイド症例は、定型および非定型ともに比較的若年層に多く、男女差はなく、非喫煙者に多く認められた。一方、小細胞癌症例とLCNF症例はカルチノイド症例よりも高齢者に多く、男性優位で、重喫煙者が多くみられている点で共通していた。病理学的にも、LCNFと小細胞癌ではリンパ節転移が多く、腫瘍径も大きく、非常に多くの核分裂像を伴っているなど共通点が多く認められた。LCNFと小細胞癌はカルチノイド症例と比較して有意に予後不良であり、LCNECを含んだLCNF症例は高悪性度神経内分泌腫瘍と分類すべきと考えられた。Hiroshimaら²⁰は、マイクロサテライトマーカーを用いたLOH (loss of heterozygosity)解析とp16遺伝子のメチル化をLCNEC、小細胞癌、大細胞癌において検討したところ、LOHに関してはLCNECと小細胞癌では共通して欠失している箇所が多いのに対して、p16遺伝子のメチル化はLCNECと従来の大細胞癌で類似した結果を示した。このことから、LCNECは大細胞癌の一亜型として分類されており、非小細胞癌としての形態や生物学的特徴も有するが、臨床的な背景や生物学的特徴で小細胞癌と共通した部分が多数みられることが示唆された。

治療方法と予後

LCNEC症例は、切除標本において診断される症例がほとんどであるため、外科切除症例に関する報告が中心であるが、予後は不良である。われわれの検討では、⁹ 5年生存率が35.3%、5年無再発生存率が27.4%であった。さらにいくつかの報告がみられ、従来の大細胞癌と予後は変わらないとする報告もあるが、²¹ その他はいずれも切除症例の5年生存率が21.2~57%と予後不良であった。^{9,13,22-24} 病理病期I期であっても5年生存率が27~67%と報告によって差があるものの予後不良である (Table 1)。

したがって、手術療法のみでは不十分な可能性があり、手術に加え術後補助療法を検討することが必要となる。

非小細胞癌に対しては、術後補助化学療法に対する良好な成績が報告されるようになり、²⁵⁻²⁷ 肺癌診療ガイドラインも改定され、進行症例に対しては術後補助化学療法の施行はGrade B(行うよう勧められる)となった。したがって、LCNECに対しても進行期ならば術後補助化学療法が施行される可能性が高いが、IA期のような症例に施行するべきか否かが問題となる。われわれの検討では、²⁸ 病理病期IA期のLCNEC症例と病理病期IA期の腺癌、扁平上皮癌症例を比較したところ、腺癌、扁平上皮癌症例の5年生存率が89.3%であったのに対して、LCNECが54.5%であり、有意にLCNEC症例の方が予後不良であり、多変量解析においても組織型でLCNECが有意な予後不良因子となったため、IA期であったとしてもLCNEC症例に対しては術後補助療法を施行するべきであると考えている。

LCNECに対する術後補助療法に関する報告はほとんどない。1997年に発表されたDreslerら²⁹の論文はLCNECに対する術後化学療法、放射線療法、もしくは両者は生存率を改善しなかったとしているが、かれらの検討はWHO分類発表前で、そのcriteriaはWHO分類と一致しておらず、症例にはatypical carcinoidを含んでいるなどLCNEC症例に関して正当に評価しているとはいえない。われわれは2001年にLCNECに対する術後補助化学療法の有効性に関して初めて報告した。³⁰その後、LCNECに対する化学療法の比較的良好な感受性が報告されるようになった。³¹ Veronesiら¹³はinduction chemotherapyを施行した15例の内12例(11例がPR、1例がCR)と80%もの良好な反応を報告している。化学療法剤の選択に関しては、生物学的特徴から小細胞癌に準じた化学療法が有効な可能性があり、2000年より当科では術後病理組織診断にてLCNECと診断し、術後補助化学療法に関して同意のえられた症例に対して、CDDP+VP-16による術後補助化学療法を施行し、良好な成績をえている。³² 2005年にはRossiら²³が、LCNEC症例に対して術後CDDP+VP-16による術後補助化学療法の有効性を示すretrospective studyを報告した。LCNECに対して術後補助化学療法の必要性はほぼコンセンサスがえられてきており、今後はその薬剤選択などに対して大規模試験にて比較されるべきであろう。

その他には、チロシンキナーゼレセプターであるc-kit蛋白の高発現症例は予後不良であるとの報告があり、^{33,34} 分子標的治療のターゲットになりえる可能性に関して検討されている。また、カルチノイド症候群の治療に対して用いられるoctreotideが術後補助療法として有効であったという報告³⁵もあり、今後の研究の進展が望まれる。

小細胞癌との鑑別

LCNECと小細胞癌、特に中間細胞型とされていたものとの鑑別診断は、摘出後の組織検体においても困難な症例がある。Travisら³⁶はLCNEC診断の再現性に関して5名の肺専門の病理医でも全員一致したのは40%で4名が一致したのが50%とし、最も一致しないのはLCNECとSCLCとの鑑別であったとしている。予後についてはLCNECとSCLCでは差がないとの報告があり、^{6,12,19} 臨床的な背景や形態などでLCNECとSCLCは類似した部分が認められる。一方、Ullmannら³⁷はcomparative genomic hybridization (CGH)法を用いてLCNECとSCLCを検討し、3q, 6p, 10q, 16q, 17pなどに発現の相違を認めている。Pengら³⁸はarray-based CGHにてLCNECとSCLCとでは共通した異常の部分も存在するが、2q, 3p, 4q, 6pにて相違を認めている。このように、分子生物学的には相違点も指摘されていることから、腫瘍マーカー、分子生物学的特徴の相違を含めたさらなる検討と、³⁹ 化学療法や放射線療法に対する感受性についての研究が進めば、LCNECの治療方法はSCLCに準ずるべきか、それとも新たな治療戦略が必要なのかが明らかになってくる可能性がある。

その他の周辺疾患

WHO分類ではintroductionの項に述べられているのみであるが、大細胞癌のなかでも、神経内分泌的特徴である形態と分化両方をもつのではなく、どちらか一方のみ有する症例、すなわち形態は有するものの神経内分泌マーカーは陰性であるlarge cell carcinoma with neuroendocrine morphology (LCCNM)と、形態は有さないものの神経内分泌マーカーは陽性であるlarge cell carcinoma with neuroendocrine differentiation (LCCND)をどのように取り扱うべきなのかは明らかになっていない。われわれの検討⁹では、LCCNM、LCCNDともにLCNECと類似した臨床的特徴を示し、従来の大細胞癌と比べて予後不良であった。したがって、LCCNMとLCCNDもLCNECと同様に取り扱うべきであると考えられる。特にLCCNMに関してはLCNECに対するchromogranin, synaptophysin, NCAMなどの神経内分泌マーカーによる検出率が必ずしも100%でない現状から、より感度の高い神経内分泌マーカーが開発されれば、LCCNMからLCNECに移行するような症例も出てくる可能性があるため、LCNECと同様に取り扱う必要があると考えている。

今後の展開

LCNECに関する研究はまだ始まったばかりであると

いってよく、今後マイクロアレイ解析やCGH法などの網羅的遺伝子解析により、特異的な遺伝子、マーカーの探索が進められるであろう。その延長線上にはLCNECの術前診断方法、診断率の向上、術前術後補助化学療法の実用性と分子標的薬を含めた薬剤選択など、多数の課題がある。また、LCNECの周辺疾患としてLCCNMやLCCNDはLCNECと同様に扱わなくてよいのかという問題や、小細胞癌は必ずしも神経内分泌マーカーが陽性になるわけではないにもかかわらず、LCNECは神経内分泌マーカーの陽性が必要であることから、将来的には形態のみで診断する、すなわちLCNECとLCCNMをひとつのcategoryにする可能性を検討することも重要である。さらには小細胞癌との鑑別方法や鑑別が困難な症例に対する新たな分類の作成など、肺神経内分泌腫瘍のなかで、新しい枠組みを構築する可能性を含めて克服すべき点が多い。

上述のごとく、現在LCNECに関する多くの報告が本邦からなされており、今後LCNEC症例の予後改善のためにはわれわれの努力が必要とされている。

本論文の要旨は第46回日本肺癌学会総会教育講演にて報告した。本報告にあたり、研究の一部は日本学術振興会科学研究費基盤研究(C)課題番号17591458を用いて行われた。

REFERENCES

1. World Health Organization. *Histological Typing of Lung and Pleural Tumours*. 3rd ed. Berlin: Springer Germany; 1999.
2. Arrigoni MG, Woolner LB, Bernatz PE. Atypical carcinoid tumors of the lung. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1972;64:413-421.
3. Hammond ME, Sause WT. Large cell neuroendocrine tumors of the lung. Clinical significance and histopathologic definition. *Cancer*. 1985;56:1624-1629.
4. Warren WH, Faber LP, Gould VE. Neuroendocrine neoplasms of the lung. A clinicopathologic update. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1989;98:321-332.
5. Travis WD, Linnoila RI, Tsokos MG, et al. Neuroendocrine tumors of the lung with proposed criteria for large-cell neuroendocrine carcinoma. An ultrastructural, immunohistochemical, and flow cytometric study of 35 cases. *Am J Surg Pathol*. 1991;15:529-553.
6. Travis WD, Rush W, Flieder DB, et al. Survival analysis of 200 pulmonary neuroendocrine tumors with clarification of criteria for atypical carcinoid and its separation from typical carcinoid. *Am J Surg Pathol*. 1998;22:934-944.
7. Hiroshima K, Abe S, Ebihara Y, et al. Cytological characteristics of pulmonary large cell neuroendocrine carcinoma. *Lung Cancer*. 2005;48:331-337.
8. Iyoda A, Baba M, Hiroshima K, et al. Imprint cytologic features of pulmonary large cell neuroendocrine carcinoma: Comparison with classic large cell carcinoma. *Oncol Rep*. 2004;11:285-288.
9. Iyoda A, Hiroshima K, Toyozaki T, et al. Clinical characterization of pulmonary large cell neuroendocrine carcinoma and large cell carcinoma with neuroendocrine morphology. *Cancer*. 2001;91:1992-2000.
10. Jiang SX, Kameya T, Shoji M, et al. Large cell neuroendocrine carcinoma of the lung: A histologic and immunohistochemical study of 22 cases. *Am J Surg Pathol*. 1998;22:526-537.
11. Takei H, Asamura H, Maeshima A, et al. Large cell neuroendocrine carcinoma of the lung: a clinicopathologic study of eighty-seven cases. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2002;124:285-292.
12. Asamura H, Kameya T, Matsuno Y, et al. Neuroendocrine neoplasms of the lung: a prognostic spectrum. *J Clin Oncol*. 2006;24:70-76.
13. 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;53:111-115.
14. Iyoda A, Hiroshima K, Moriya Y, et al. Pulmonary large cell neuroendocrine carcinoma demonstrates high proliferative activity. *Ann Thorac Surg*. 2004;77:1891-1895.
15. Onuki N, Wistuba II, Travis WD, et al. Genetic changes in the spectrum of neuroendocrine lung tumors. *Cancer*. 1999;85:600-607.
16. Rusch VW, Klimstra DS, Venkatraman ES. Molecular markers help characterize neuroendocrine lung tumors. *Ann Thorac Surg*. 1996;62:798-810.
17. Przygodzki RM, Finkelstein SD, Langer JC, et al. Analysis of p53, K-ras-2, and C-raf-1 in pulmonary neuroendocrine tumors. Correlation with histological subtype and clinical outcome. *Am J Pathol*. 1996;148:1531-1541.
18. Jones MH, Virtanen C, Honjoh D, et al. Two prognostically significant subtypes of high-grade lung neuroendocrine tumours independent of small-cell and large-cell neuroendocrine carcinomas identified by gene expression profiles. *Lancet*. 2004;363:775-781.
19. Iyoda A, Hiroshima K, Baba M, et al. Pulmonary large cell carcinomas with neuroendocrine features are high-grade neuroendocrine tumors. *Ann Thorac Surg*. 2002;73:1049-1054.
20. Hiroshima K, Iyoda A, Shibuya K, et al. Genetic alterations in early-stage pulmonary large cell neuroendocrine carcinoma. *Cancer*. 2004;100:1190-1198.
21. Harada M, Yokose T, Yoshida J, et al. Immunohistochemical neuroendocrine differentiation is an independent prognostic factor in surgically resected large cell carcinoma of the lung. *Lung Cancer*. 2002;38:177-184.
22. Paci M, Cavazza A, Annessi V, et al. Large cell neuroendocrine carcinoma of the lung: a 10-year clinicopathologic retrospective study. *Ann Thorac Surg*. 2004;77:1163-1167.
23. 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;23:8774-8785.
24. Battafarano RJ, Fernandez FG, Ritter J, et al. Large cell

- neuroendocrine carcinoma: an aggressive form of non-small cell lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2005;130:166-172.
25. Kato H, Ichinose Y, Ohta M, et al. A randomized trial of adjuvant chemotherapy with uracil-tegafur for adenocarcinoma of the lung. *N Engl J Med.* 2004;350:1713-1721.
 26. Arriagada R, Bergman B, Dunant A, et al. Cisplatin-based adjuvant chemotherapy in patients with completely resected non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2004;350:351-360.
 27. Winton T, Livingston R, Johnson D, et al. Vinorelbine plus cisplatin vs. observation in resected non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2005;352:2589-2597.
 28. Iyoda A, Hiroshima K, Moriya Y, et al. Prognostic impact of large cell neuroendocrine histology in patients with pathological stage 1a pulmonary non-small cell carcinoma. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2006;132:312-315.
 29. Dresler CM, Ritter JH, Patterson GA, et al. Clinical-pathologic analysis of 40 patients with large cell neuroendocrine carcinoma of the lung. *Ann Thorac Surg.* 1997;63:180-185.
 30. Iyoda A, Hiroshima K, Toyozaki T, et al. Adjuvant chemotherapy for large cell carcinoma with neuroendocrine features. *Cancer.* 2001;92:1108-1112.
 31. Yamazaki S, Sekine I, Matsuno Y, et al. Clinical responses of large cell neuroendocrine carcinoma of the lung to cisplatin-based chemotherapy. *Lung Cancer.* 2005;49:217-223.
 32. Iyoda A, Hiroshima K, Moriya Y, et al. Prospective study of adjuvant chemotherapy for pulmonary large cell neuroendocrine carcinoma. *Ann Thorac Surg.* (in press).
 33. Araki K, Ishii G, Yokose T, et al. Frequent overexpression of the c-kit protein in large cell neuroendocrine carcinoma of the lung. *Lung cancer.* 2003;40:173-180.
 34. Casali C, Stefani A, Rossi G, et al. The prognostic role of c-kit protein expression in resected large cell neuroendocrine carcinoma of the lung. *Ann Thorac Surg.* 2004;77:247-253.
 35. Filosso PL, Ruffini E, Oliaro A, et al. Large-cell neuroendocrine carcinoma of the lung: a clinicopathologic study of eighteen cases and the efficacy of adjuvant treatment with octreotide. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2005;129:819-824.
 36. Travis WD, Gal AA, Colby TV, et al. Reproducibility of neuroendocrine lung tumor classification. *Hum Pathol.* 1998;29:272-279.
 37. Ullmann R, Petzmann S, Sharma A, et al. Chromosomal aberrations in a series of large-cell neuroendocrine carcinomas: unexpected divergence from small-cell carcinoma of the lung. *Hum Pathol.* 2001;32:1059-1063.
 38. Peng WX, Shibata T, Katoh H, et al. Array-based comparative genomic hybridization analysis of high-grade neuroendocrine tumors of the lung. *Cancer Sci.* 2005;96:661-667.
 39. Hiroshima K, Iyoda A, Shida T, et al. Distinction of pulmonary large cell neuroendocrine carcinoma from small cell lung carcinoma: a morphological, immunohistochemical, and molecular analysis. *Mod Pathol.* (in press).