

# AKCİĞERİN NÖROENDOKRİN TÜMÖRLERİ

H. Aydanur KARGI

D.E.Ü. Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı

## ÖZET

*Akciğerin nöroendokrin tümörleri bir ucunda küçük hücreli karsinom, diğer ucunda ise tipik bronş karsinoidinin yer aldığı geniş bir spektruma yayılmış tümörleri içermektedir. Bu tümörlerin morfolojik özellikleri, histolojik sınıflandırılması ve klinik davranışları konusunda son 30 yıl süresince bir kısmı birbiri ile çelişkili çok sayıda çalışma ve yayın yapılmıştır. Bu çalışmalardan pratikte uygulanırlık kazanmış olanlarının gözden geçirildiği bu derlemede akciğer nöroendokrin tümörlerinin morfolojik tanımlama ve sınıflandırılması konusunda günümüze kadar olan değişim ve gelişmeler özetlenmiştir.*

**Anahtar sözcükler:** Nöroendokrin tümörler, akciğer

## SUMMARY

*The pulmonary neuroendocrine tumors consist of a spectrum of tumors ranging from small cell carcinoma to typical carcinoid tumors, representing both ends of the spectrum. There has been numerous studies and publications about the morphological characteristics, histological classification and clinical behavior of these tumors during the past thirty years. The changes and developments in morphologic diagnoses and histologic classification of the neuroendocrine tumors of lung are summarized in this review article.*

**Key words:** Neuroendocrine tumors, lung

Nöroendokrin tümörler vücutta bir çok organda yaygın olarak bulunan diffüz nöroendokrin hücre sisteminden köken alırlar. Diffüz nöroendokrin hücre sistemi santral ve periferik sinir sistemi, klasik endokrin organlar, gastrointestinal sistem, akciğer bronşları, karaciğer ve safra kanal sistemi dahil çok çeşitli organ ve dokularda yaygın olarak bulunan 40 kadar farklı hücre tipinden oluşmaktadır. Bu hücrelerin ortak özellikleri hepsinin L-Dopa dekarboksilaz enzimi, bir matris proteinini olan kromogranin A, yapısal bir protein olan sinoptafizin ve glikolitik bir enzim olan nöron

spesifik enolaz içermeleridir. Ayrıca bu hücrelerin hepsinde, hücre stoplazmasında elektron mikroskop (E. M.) ile gösterilebilen ortası yoğun granüller bulunur. Bu sistemi oluşturan hücrelerin yukarıda sayılan ortak özellikleri yanısıra farklı hücre tiplerine veya bunlardan köken alan tümörlere spesifik olan amin veya peptid yapısında salgı ürünleri vardır. Bu ürünlere örnek olarak feokromositomalardan salgılanan katekolaminler, pankreas adacık hücre ve tümörlerinden salgılanan insülin ve glukagon, tiroidin meduller karsinomundan salgılanan kalsitonin verilebilir.

Diffüz nöroendokrin sistemi oluşturan hücrelerin hepsinin nöral krest orijinli olduğu hipotezi daha sonraki deneysel çalışmalarla çürütülmüştür. Geçerliliğini koruyan görüş ise bu hücrelerin embriyolojik gelişme sırasında farklı tabakalardan kaynak aldığı yönündedir (1).

Akciğerin nöroendokrin (NE) tümörleri olarak yıllarca küçük hücreli karsinom (KHK) ve karsinoid'den oluşan iki ana grup tanımlanmıştır (2). Ancak 1972 yılında Arrigoni ve arkadaşları (3) ilk olarak atipik karsinoid tümörleri karsinoid tümörden ayrı bir klinikpatolojik olgu olarak

bildirmişlerdir. Bundan sonraki yıllarda akciğerin N.E. tümörleri sıklıkla KHK, tipik karsinoid (TK) ve atipik karsinoid (AK) olmak üzere üç ayrı kategoriye ayrılmıştır. KHK'lar akciğer bronş karsinomlarının %25 kadarını oluştururlar. Bunların histolojik olarak sınıflandırılması ve alt tiplere ayrılması konusunda son 30 yıl süresince bir çok çalışma yapılmış ve giderek geliştirilip, modifiye edilen sınıflandırmalar önerilmiştir (4,5, 6,7). Tümörlerin yalnızca hematoksilin-eosin ile boyanmış kesitlerinin ışık mikroskobu ile değerlendirilen morfolojik özelliklerine dayanılarak yapılan bu sınıflandırmalar Tablo 1'de özetlenmiştir.

Tablo I. KHK'ların değişik sınıflandırılması

Kreyberg (1962)	WHO (1967)	WHO (1981)	IASLC (1988)
Oat (Yulaf) hücreli	Lenfosit benzer hücreli	Oat (yulaf) hücreli	Küçük hücreli karsinom
Poligonal hücreli	Poligonal Fusiform	İntermediyer hücreli	Karışık küçük hücre/ Büyük hücreli karsinom
	Diğerleri	Birleşik oat hücreli karsinom	Bileşik oat hücreli karsinom

WHO: Dünya Sağlık Örgütü

IASLC: Akciğer kanseri uluslararası çalışma grubu  
(International association for the Study of Lung Cancer)

Dünya Sağlık Örgütü'nün (WHO) 1967 yılında yayınlanan ilk sınıflandırmasından bu yana ise bir çok çalışma grubu KHK'ların alt tipleri arasında klinik ve biyolojik davranış açısından farklılık bulunup bulunmadığını araştıran çok sayıda araştırmalar yapmıştır. Bu çalışmaların bir kısmından çelişkili sonuçlar alınmıştır. Bu durum farklı patalogların KHK alt tiplerini tanımlamada değişik morfolojik kriterler kullanması ile açıklanmaya çalışılmıştır (7). Fakat, KHK alt tiplerini tanımlayan morfolojik kriterlere uyularak yapılan çalışmalarda Dünya Sağlık Örgütü'nün 1967 veya 1981'de yayınlanan sınıflandırmalarında önerdiği alt tipler arasında klinik ve biyolojik davranış açısından bir farklılık gösterilememiştir (7,8,9,10). Ayrıca, yapılan bazı morfolojik çalışmalarda açık akciğer biopsisi ile elde edilen, iyi korunmuş, büyük boyutlu biopsi materyallerinde intermediyer tipte hücrelerin baskın olduğu gözlenmiştir. Biopsi alınımı sırasında artefaktın yaygın olduğu, küçük bronşial biopsilerde veya iskemik nekrotik olanlarda yulaf (oat) hücre görünümü daha sık olarak gözlenmiştir. Bu gözlemler üzerine, KHK'ların aslında intermediyer hücre görünümünde tek tipte bir hücreden oluştuğu, oat hücre görünümünün intermediyer hücrelerde nekroz, iskemi veya travmaya bağlı olarak gelişmiş, artefaktı temsil ettiği öne sürülmüştür (11). Bu ve benzeri çalışmalar sonucunda KHK'ları oat veya intermediate hücreli olarak alt tiplere ayırmanın gereksiz olduğu görüşü ortaya çıkmıştır. Bunun üzerine bu tümörler 1988'de önerilen en son sınıflandırmada küçük hücreli karsinom adı altında tek bir grupta toplanmışlardır (7). Bu gruptaki tümörlerin tüm KHK'ların % 90'ından fazlasını oluşturdukları belirtilmektedir.

Bu arada bazı KHK'ların büyük hücreli indifferansiye bronş karsinom hücrelerine benzer

büyük hücreler içerdikleri izlenmiştir. Mixed (karışık) küçük hücre/büyük hücreli karsinom olarak adlandırılan bu tümörlerin tüm KHK'ların %4-6'sı kadarını oluşturdukları sanılmaktadır. Bu grubun KHK'lar içerisinde bir alt grup olarak oluşturulmasının nedeni ise bu gruptaki tümörlerin diğer KHK'lara göre kemoterapiye daha az cevap vermeleri ve hastaların ortalama yaşam sürelerinin daha kısa olduğunun gösterilmesidir (9,12).

Bu arada üzerinde durulması gereken önemli bir konu da, KHK'ları küçük hücreli olmayan indifferansiye bronş karsinom hücrelerinden ayırt etmede hücre büyüklüğünün tek başına bir kriter olmayacağıdır. Bunun nedeni ise morfolojik olarak tümör hücrelerinin büyüklüğünün saptanmasında karşılaşılan güçlüklerdir. Bu konuda yapılan morfometrik çalışmalarda KHK'da görülen en küçük hücre ile büyük hücreli karsinomun tümör hücreleri arasında yer alan hücrelerin büyüklük açısından devamlılık gösteren bir spektruma yayıldıkları gösterilmiştir. Bu nedenle küçük hücreli ve büyük indifferansiye karsinomlar arasındaki spektrumun ortasına düşen tümör hücrelerini büyüklük açısından ayırt etmek güçtür. Tümör hücrelerinin büyüklüklerine göre ayrılmasını güçleştiren faktörler arasında küçük biopsilerde görülen ezilme artefaktı, iskemi ve yetersiz fiksasyona bağlı değişiklikler de sayılabilir. Açık akciğer biopsilerinde ve ince iğne aspirasyon materyallerinde ise tümör hücreleri daha büyük görünmektedirler. Indifferansiye küçük hücreli ve büyük hücreli karsinomların ayırt edilmesinde hücre büyüklüğü yanısıra her iki tipteki hücrelerin sitolojik özelliklerinin dikkate alınması gerekir. KHK ve büyük hücreli karsinom tümör hücrelerinin ayırıcı sitolojik özellikleri Tablo II de özetlenmiştir (13).

**Tablo II.** İndiferansiye küçük hücreli karsinom ve büyük hücreli karsinom tümör hücrelerinin ışık mikroskobu ile izlenen histolojik özellikleri(14)

Histolojik özellikler	Küçük hücreli Karsinom	Büyük hücreli Karsinom
Hücre büyüklüğü	3 lenfosit toplam çapından küçük	3 lenfosit toplam çapından büyük
Nükleus/sitoplazma oranı	Daha yüksek	Daha düşük
Nükleus kromatini	İnce granüllü, Uniform	Kaba granüllü, vesiküler daha az üniform
Nükleolus	Yok veya belirsiz	Belirgin
Molding	Karakteristik	Görülmez
Fusiform (iğsi) şekil	Sık	Ender
Ezilme artefaktı	Sık	Ender

Dünya Sağlık Örgütü'nün 1967'deki sınıflandırmasında diğerleri, daha sonraki sınıflandırmalarda ise birleşik (combined) küçük hücreli karsinom olarak adlandırılan alt tip ise tedavi öncesi incelenen biopsi materyallerinde ender olarak görülmekte olup, tüm KHK'ların %1'ini oluşturmaktadır. Bu tipte klasik küçük hücreli karsinom adeno veya skuamöz hücreli karsinom ile birlikte görülmektedir. KHK' ile diferansiye bir komponentin birlikte oluşunun prognoz yönünden önemi bilinmemektedir. Fakat adenokarsinom veya skuamöz hücreli karsinom gibi diferansiye komponentin otopsi ve tedavi sonrası alınan biopsi materyallerinde daha sık görülmesi, diferansiye olan bu komponentlerin tedaviye daha az cevap verdiklerini düşündürmektedir (7).

İmmünohistokimyasal tekniklerin gelişmesi ile nöroendokrin tümörlerde bulunan birçok endokrin ürünler poliklonal veya monoklonal antikörlerle gösterilebilmektedir. Fakat bu teknik henüz rutin olarak tüm patoloji laboratuvarlarında kullanılmadığı için KHK'lar Hematoksilen-Eosin ile boyanmış kesitlerde izlenen morfolojik özelliklere dayanılarak tanınmaya devam edilmektedir.

Daha önceleri bronş adenomu olarak sınıflandırılan ve akciğer tümörlerinin %5 kadarını oluşturan karsinoid tümörler, 1981 WHO sınıflandırmasında düşük dereceli karsinom olarak bronş karsinomları grubuna katılmıştır. Bu tümörler genellikle çapı 3 cm'den küçük, endobronşial yerleşimli olup, ender olarak (%1-4) lenf nodlarına

metastaz yaparlar. Karsinoid tümörlü hastaların bölgesel lenf nodlarına metastazları bile olsa 10 yıllık yaşama şansı %90'dan fazladır. Bu tümörler granüler, eosinofilik veya berrak sitoplazmalı, uniform ve oval-yuvarlak nükleuslu, nükleolusu belirgin olan, mozaik veya trabeküler yerleşim gösteren poligonal hücrelerden oluşmaktadır (7).

Pulmoner karsinoid tümörlerin değişik serilere göre %11 ile %24'ünü oluşturduğu bildirilen atipik karsinoid tümörler periferik karsinoid, malign karsinoid, periferik stage I KHK, Kulchitsky hücreli karsinom gibi bir çok farklı isimlerle adlandırılmışlardır. Bu tümörler genel olarak karsinoid tümörlerden daha büyük olup, daha sık metastaz yaparlar. Bir çalışmaya göre, tipik karsinoid olgularının 5 ve 10 yıllık yaşam süreleri %100 ve %87, AK olgularının ise %69 ve %52 olarak bildirilmiştir (14). İlk olarak AK'leri TK'den farklı bir olgu olarak tanımlayan Arrigoni'nin(3) çalışmasında AK'lerin özellikleri şu şekilde özetlenmiştir:

1. Artmış mitoz, 1 mitoz/1-2 büyük büyütme alanı (BBA),
2. Nükleer pleomorfizm, belirgin nükleolus, hiperkromatizm,
3. Yapının düzensiz olduğu hiperselüler alanlar,
4. Tümör nekrozu,
5. Işık mikroskobu ile tanımlanabilen organoid, nöroendokrin tümörlere özgü yapı.

Fakat Tablo III.a-b de görüldüğü gibi Arrigoni'nin(3) öngördüğü morfolojik kriterler sonraki çalışmalarda modifiye edilmiştir (15-18). Bu şekilde TK ile KHK arasındaki geniş spektruma yayılan bir çok tümör AK olarak adlandırılmıştır. Bu gruba yüksek mitoz ve fazla nekroz gösteren yüksek dereceli tümörlerin katılması, bazı serilerde bildirilen yüksek mortalite ve kısalmış yaşam sürelerini açıklayan bir neden olabilir.

Tablo III. a). Atipik Karsinoid Tümörler

Histolojik görünüm, prognoz	Arrigoni(3) (A.K.) n:23	Paladugu(15) -Kulchitski hücreli karsinom n: 41	Mark (16) Karsinoide benzer Periferik KHK Düşük derece n: 3	Yüksek derece n: 11
Yapı	Düzensiz	Düzensiz	Organoid	Daha az organoid
Selülerite (Karsinoide göre)	Artmış	Artmış	Fokal yoğun	Fokal yoğun
Nekroz	Fokal	%76 nekroz	Tek hücre nekrozu	Hücre grup. nekrozu
Nükleus	Orta derecede hiperkromazi	Orta derecede Hiperkromazi	%50 malign sitoloji	%75 malign sitoloji
Mitoz	5-10/10 BBA	1/1 BBA	1-3/10 BBA	5 ve fazla 1/10 BBA
Nükleolus	Belirgin	Küçük, belirsiz	Belirgin	Belirgin
Yaşam süresi	%70 Metastaz	%46 lenf nodu met.	Hepsi yaşıyor	4/11
Prognoz	%30 Mortalite O.Y.S.=27 ay	%19 uzak met. %27 mortalite O.S.Y.= 25 ay		5/24 ay İçerisinde Ölüm O.Y.S.17 ay

n:Olgu Sayısı O.Y.S: Ortalama Yaşam Süresi

**Tablo III. b). Atipik Karsinoid Tümörler**

Histolojik görünüm, prognoz	Mills(17)	Warren(18) İyi differansiye nöroendokrin karsinom		
	n=17	Altgrup I n=6	Altgrup II n=10	Altgrup III n=6
Yapı	Organoid (trabekül, palisad)	Organoid, ribbon	Organoid, tek tük rozet	Gevşek yerleşimli Organoid
Selülerite	Artmış	Çok az artış	-	Aşırı artış
Nekroz	Santral, fokal 16/17 olgu; infarkt şeklinde nekroz 3/17 olgu	Yok	Çok az	Fokal
Nukleus	Orta derecede Hiperkromazi	Hafif Pleomorfizm	Orta derecede Pleomorfizm	Hiperkromazi aşırı Pleomorfizm
Mitoz	14/1 BBA			
Nukleolus	Ufak, tek	Belirsiz	Belirsiz	Belirsiz
Yaşama süresi	%53 Metastaz, %47 mortalite O.Y.S.=10 ay	4'ü yaşıyor (3-4,5 yıl) 1'i başka nedenle ölmüş 1 olgu 3,5 yıl sonra metastaz ile ölmüş	4'ü yaşıyor (3-9 yıl) 1'i yaşıyor (4,5 yıl) 2'si başka nedenle 3'ü metastazla (20 ay-7 yıl) ölmüş	3'ü yaşıyor 1'i başka nedenle ölmüş 2'i metastazla ölmüş (16 ay-2,5 yıl)

Bu gözlemler üzerine bazı araştırmacılar heterojen bir grup oluşturan AK içerisinde yer alan prognozu daha kötü, yüksek dereceli tümörlerin diğerlerinden ayırt edilerek ayrı bir grup oluşturulmasını önermeye başlamışlardır. Travis ve arkadaşları (13) "büyük hücreli nöroendokrin karsinom" olarak adlandırdıkları bu yeni grubu diğer AK'lerden ayıracak morfolojik kriterleri şu şekilde özetlemişlerdir:

1. Işık Mikroskobu ile NE tümörlere özgü yapısal görünüm (rozete benzer yapılar, trabekular veya organoid yapılar veya palizatlaşma),

2. Büyük, poligonal hücre, azalmış nukleus/sitoplazma oranı,

3. Artmış mitoz. 10 BBA'da 10 veya daha fazla mitoz,

4. Kaba kromatin yapısı, belirgin nukleolus,

5. Yaygın nekroz alanları.

Bu kriterler araştırmacıların da belirttiği gibi oldukça subjektiftir ve Arrigoni'nin AK'leri tanımlamada önerdiği kriterlere genel olarak benzemektedirler. Bu kriterler arasında yalnızca 10 BBA da 10 'dan fazla mitoz bulunuşu AK'ler içerisinde prognozu daha kötü olabilecek grubu saptamada yararlı olabilir. Fakat artmış mitoz sayısını belirlemek, küçük ve ezilme artefaktı olan biopsilerde oldukça güçtür.

Son yıllarda immünohistokimya ve elektron mikroskopun artan sıklıkla tümör tanısında kullanılmaya başlaması ile akciğerin küçük hücreli olmayan karsinomlarının %10-20 kadarında nöroendokrin ayrımlaşma gösterilmiştir (19). Bu tümörlerin çoğunluğunu az diferansiye adenokarsinom veya büyük hücreli karsinomlar oluşturmaktadır. Skuamöz hücreli karsinomda ise nöroendokrin ayrımlaşma nadiren gözlenmiştir (19). Akciğerin küçük hücreli olmayan karsinomları üzerinde yapılan ön çalışmalarda özel metodlarla NE ayrımlaşma gösteren tümörlerin NE ayrımlaşma göstermeyenlere göre, kemoterapiye üç kat daha iyi cevap verdikleri sonucu alınmıştır (20).

Son yıllarda akciğerin NE karsinomlarının tanımlanması, sınıflandırılması ve histogenezi ile ilgili yapılan yayınlar kısaca gözden geçirilince, 1981'de yapılan en son WHO akciğer tümörleri sınıflandırılmasında bazı değişikliklerin yapılmasının önerildiği ve bu sınıflandırmada olmayan yeni grupların oluşturulduğu dikkati çekmektedir. Yapılması önerilen ve bir kısmı uygulanırlık kazanan değişiklikler ve yeni gözlemler şu şekilde özetlenebilir :

1. KHK'un intermediyer ve oat hücre alt tiplerine ayrılmasının prognoz yönünden bir öneminin olmadığı gösterilmiştir. Bu iki tip klasik veya pür KHK olarak tek bir grupta toplanmıştır. Bir kısım KHK'ların kümeler halinde büyük hücreler içerdiği gözlenmiştir. Karışık BH/KH olarak adlandırılan bu grubun prognozunun klasik tipten daha kötü olduğu gösterilmiştir. Bunun üzerine KHK'ların aşağıdaki şekilde yeniden sınıflandırıl-

ması önerilmiştir:

a. KHK, klasik tip

b. Karışık KH/BH'li karsinom

c. Birleşik KHK

2. AK'ler klinik ve morfolojik özellikleri TK'dan farklı ayrı bir grup olarak kabul edilmişlerdir.

3. AK'lerin heterogen bir grup oluşturduğu, morfolojik özellikleri ve klinik davranışları açısından TK ile KHK arasındaki spektrumda kalan tümörlerin bu grupta toplanıldığı dikkati çekmiştir. Bunun üzerine klinik davranışı KHK'a daha yakın ve morfolojik olarak da ileri atipi gösteren tümörlerin AK'dan farklı, yeni bir grupta toplanmaları önerilmiştir. Fakat bu tümörler ile ilgili bilgi birikimi yetersizdir. Bunların akciğerin NE tümörleri içerisinde KHK, TK ve AK'den ayrı 4. bir alt grup olarak oluşturulmalarının klinik yönden bir öneminin olup olmadığını geniş seriler üzerinde yapılacak çalışmalar belirleyecektir.

4. Akciğer bronş karsinomlarının %10-20 kadarında ışık mikroskobu seviyesinde nöroendokrin özellikler görülmemesine karşın, EM ve immünohistokimyasal tekniklerle NE ayrımlaşma izlenmiştir. Bu tür tümörlerin klinik önemi konusunda yapılan ön çalışmalar da yetersizdir. NE karsinomları içerisinde 5.grubu oluşturan bu tümörlerin klinik öneminin saptanmasında geniş serilere dayanan çalışmalar gerekmektedir.

## KAYNAKLAR

1. Pearse AGE, Takor T. Embryology of the diffuse neuroendocrine system and its relationship to the common peptides. *Fed Proc* 1979; 38: 2288-2294.
2. Bensch KG, Corrin B, Pariente R, and Spencer H. Oat-cell carcinoma of the lung. Its origin and relationship to bronchial carcinoid. *Cancer* 1968; 22: 1163-1172.
3. Arrigoni MG, Woolner LB, Bernatz PE. Atypical carcinoid tumors of the lung. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1972; 64: 413-21.
4. The World Health Organization. Histological typing of lung tumors. *Am J Clin Path* 1982; 77: 123-136.
5. Kreyberg L. Histological lung cancer types. *Acta pathol Microbiol Scand Suppl.* 1962; 157.
6. Kreyberg L. Histological Typing of lung tumors. *International Histological Classification of Tumors*. Geneva: World Health Organization, 1967.
7. Hirsch FR, Matthews MJ, Aisner A, et al. Histopathologic classification of small cell lung cancer. Changing concepts and terminology. *Cancer* 1988; 62: 973-77.
8. Burdon JGW, Sinclair RA, Henderson MM. Small cell carcinoma of the lung. Prognosis in relation to histologic subtype. *Chest* 1979; 76: 302-304.
9. Hirst FR, Osterlin K, Hansen HH. The Prognostic significance of histopathologic subtyping of small cell carcinoma of the lung according to the classification of the WHO. *Cancer* 1983; 52: 2144-2150.
10. Vollmer RT, Birch R, Ogden L, Crissman JD. Subclassification of small cell cancer of the lung: The Southeastern Cancer Study group experience. *Hum Pathol* 1985; 16:247-252.
11. Volmer RT. The effect of cell size on the pathologic diagnosis of small and large cell carcinomas of the lung. *Cancer* 1982; 50: 1380.
12. Radice PA, Matthews MJ, Ihde DC, et al. The clinical behavior of "mixed" Small cell/ Large cell bronchogenic carcinoma compared to pure small cell subtypes. *Cancer* 1982; 50: 2894-2902.
13. Travis WD, Linnoila RI, Tsokos MG, et al. Neuroendocrine tumors of the lung with proposed criteria for Large-cell neuroendocrine carcinoma. *Am J Surg Pathol* 1991, 15(6): 529-553.
14. Caughan BC, Martini N, Bovins MS. Bronchial carcinoids. Review of 124 cases. *J Thorac Cardiovascular Surg.* 1985; 84: 8-17.
15. Paladugu RR, Benfield JR, Pak HY, Ros RK, Teplitz RL. Broncho-pulmonary Kulchitzky cell carcinomas: A new classification schema of typical and atypical carcinoid. *Cancer* 1985; 55: 1303-1311.
16. Mark EJ, Ramirez JP. Peripheral small cell carcinoma of the lung resembling carcinoid tumor. *Arch Pathol lab Med* 1985; 109: 263-270.
17. Mills SE, Cooper PH, Walker AN, Kron IL. Atypical carcinoid tumor of the lung. A clinicopathologic study of 17 cases. *Am J Surg Pathol* 1982, 6: 643-654.
18. Warren WH, Faber LP, Gould VE. Neuroendocrine neoplasms of the lung. A clinicopathologic update. *J Thorac cardiovasc Surg* 1989; 98: 321-32.
19. Visscher DW, Zarbo RJ, Trojanowski JQ, Sakr W, Crissmon JD. Neuroendocrine differentiation in poorly differentiated lung carcinomas: A light microscopic and immunohistologic study. *Mod Pathol* 1990 Vol 3 No 4, 1990; 508.
20. Linnoila RI, Jensen S, Steinberg S, Minna J, Gazdar AF, Mulshine JL. Neuroendocrine (NE) differentiation in non-small cell lung cancer correlates favorable response to chemotherapy. *Am Soc Clin Oncol* 1989; 8: 248.