

Manifestación inusual de carcinoma neuroendocrino de células no pequeñas*

Diana C. De Oliveira Gomes, Rocío Iglesias Fortes, Fátima K. Piñero Gutiérrez, Katherine A. Rosales Pereira, Leidy C. de Jesús Henriques, Erik L. Dávila Alcalá, Fabian J. Zanella C.

Resumen

El dolor lumbar ocupa la primera causa de consulta por afección músculo-esquelética en el primer nivel de atención, siendo de suma importancia la enfermedad actual y los hallazgos al examen físico. Se presenta un caso clínico de un hombre de 60 años de edad con manifestaciones lumbares de alarma, al cual se le diagnosticó un carcinoma neuroendocrino de células no pequeñas de pulmón en etapa avanzada. Se discuten las características generales e histogénesis del tumor, así como las estrategias de tratamiento, teniendo en cuenta que esta enfermedad es infrecuente y representa un difícil diagnóstico.

Palabras Clave: *pulmón; tumores neuroendocrinos; pulmón; carcinoma de células no pequeñas.*

Unusual presentation of a neuroendocrine lung non small cells carcinoma

Abstract

Lumbar pain is the first cause of consultation for musculoskeletal affections in the primary level of attention. The history and findings on physical examination are very important. We present a case of a sixty years-old man with lumbar alarming manifestations. He was diagnosed with a neuroendocrine carcinoma of non-small lung cells at an advanced stage. The assessment and histogenesis of the tumor are discussed, as well as the treatment strategies.

Keywords: *Lung; Neuroendocrine tumors; large cell neuroendocrine carcinoma; non-small cell carcinoma.*

Introducción

Los tumores neuroendocrinos de pulmón son un grupo infrecuente de neoplasias pulmonares que difieren en su origen, características clínicas, histológicas y tratamiento, de las formas no endocrinas de tumores pulmonares. El pulmón es un sitio común de los tumores carcinoides, los cuales representan el 30% de los tumores neuroendocrinos bien diferenciados, en el cuerpo, y representan el 20 a 25% de las neoplasias malignas de pulmón⁽¹⁾.

En la clasificación del 2015 de la Organización Mundial de la Salud se incluyen 4 tipos de tumores neuroendocrinos: carcinoma típico (CT), carcinoma atípico (CA), carcinoma de células grandes (CNCG) y carcinoma de células pequeñas. El carcinoma neuroendocrino de células no pequeñas (CNECNP) es una variante

* Servicio de Medicina Interna II. Hospital Universitario de Caracas. Venezuela.

MANIFESTACION INUSUAL DE CARCINOMA NEUROENDOCRINO DE CELULAS NO PEQUEÑAS

del carcinoma de células grandes, denominado también carcinoma de células largas con morfología neuroendocrina. Según el grado de malignidad, se clasifican en: de bajo grado el carcinoma típico, de grado intermedio carcinoma atípico y de alto grado el carcinoma de células no pequeñas y el carcinoma de células pequeñas⁽²⁾.

Por orden de frecuencia: carcinoma atípico (<8%), carcinoma neuroendocrino de células no pequeñas (12%) y carcinoma neuroendocrino de células pequeñas (80%). Es importante mencionar que la frecuencia del carcinoma de células no pequeñas podría ser mayor de lo estimado debido a las dificultades que representa su diagnóstico^(1,3).

El carcinoma de células no pequeñas tiene una fuerte asociación con el consumo de tabaco y edades comprendidas entre los 60 y 65 años. Su diagnóstico es difícil, no se puede realizar sólo por biopsias obtenidas por fibrobroncoscopia, es necesario complementarlo con estudios de inmunohistoquímica donde se podrán usar marcadores como el de proliferación Ki-67, que puede ayudar a distinguir entre los carcinomas neuroendocrinos⁽¹⁾.

Presentación del caso

Se trata de un paciente masculino de 60 años de edad, procedente de Caracas, con diagnóstico de Hipertensión Arterial (HTA) y Diabetes Mellitus (DM 2), en tratamiento con Candesartan y Metformina/Glibenclamida, quien inicia enfermedad actual una semana antes de su ingreso, cuando presenta dolor lumbar de moderada intensidad, motivo por el cual consulta y se decide su ingreso.

Antecedentes personales: Los anteriormente mencionados. Antecedentes familiares: No pertinentes. Hábitos psicobiológicos: hábitos tabáquicos 60 paquetes/año. Examen funcional: No contributorios. Al examen físico de ingreso: afebril, normotenso, eupneico y resto sin alteraciones aparentes.

Imágenes

- Rx tórax: (Figura 1). ICT <0.5. Aorta elongada. Sin consolidado ni derrame. Sin signos de atrapamiento aéreo. Grasa pericardíaca izquierda

Tabla 1. Exámenes paraclínicos

Leucocitos	5300	Glicemia	137
Linfocitos	40,90%	BUN	14
Neutrófilos	45%	Creatinina	0,56
Monocitos	7,60%	Calcio	8,9
Eosinófilos	3%	Albúmina	3,7
Hemoglobina	14,2 g/dl	Globulina	2,4
Plaquetas	42.000	Colesterol	132
VPM	10,4	Triglicéridos	263
VSG	36mm	BT	0,69
PCR	2	AST/ALT	Normales
LDH	2574	ALP	161
Sodio	130	Potasio	3,6
Cloro	95		

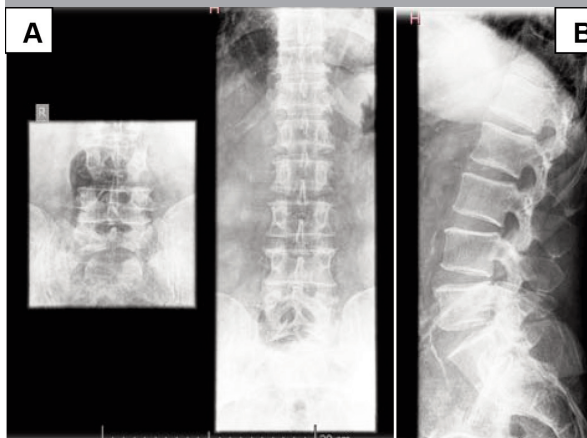
Uroanálisis: Glucosa 3+, resto dentro de los límites normales.

- Rx de columna lumbar (Figura 2) Signos de hipertrofia facetaria L5-S1 derecha. No impresionan lesiones líticas ni blásticas, o lesiones de ocupación de espacio. Sin estenosis del canal medular.

Figura 1. Radiografía de tórax

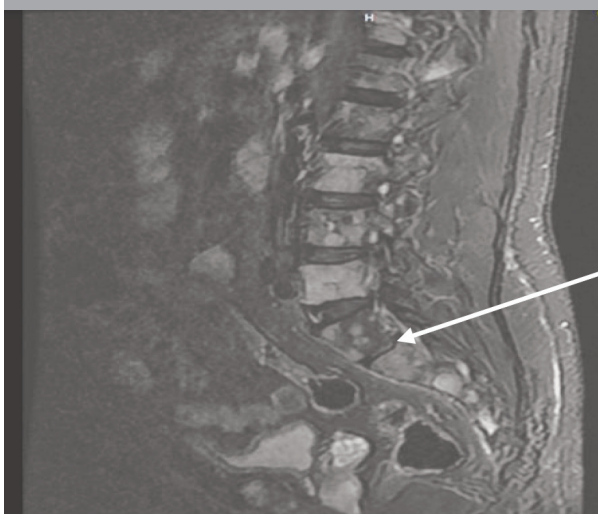


Figura 2. Radiografía de columna lumbar (A: AP; B: Lateral izquierda)



- c. Resonancia Magnética de columna lumbosacra: Se evidencian cambios degenerativos a predominio de L4 -L5, L5- S1. Alteración de la intensidad de señal de los cuerpos vertebrales y lesión ocupante de espacio a nivel del canal medular proyectado por detrás de L5 sugestivo de lesiones infiltrativas secundarias (**Figura 3**).

Figura 3. Resonancia Magnética Nuclear de columna lumbosacra



Eco doppler arterial y venoso de miembros inferiores: Arteriopatía obstructiva leve bilateral. Insuficiencia venosa de la safena magna derecha.

El paciente ingresa con las siguientes impresiones diagnósticas: lumbalgia con carácter inflamatorio (signos de alarma), pérdida de peso no significativa, trombocitopenia en estudio, elevación de LDH (>2000), hiponatremia hiposmolar euvolémica asintomática, DM tipo 2 en euglicemia, HTA I controlada y tabaquismo en fase de exfumador.

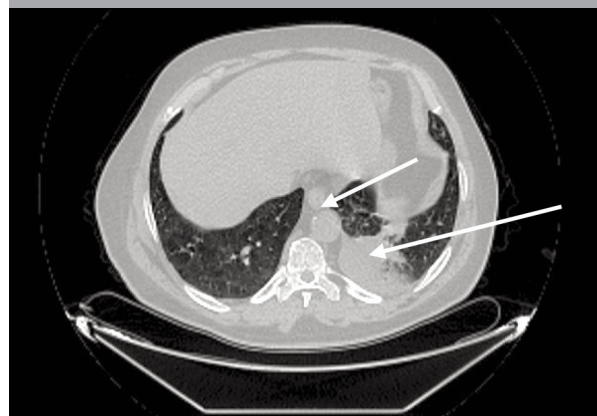
Durante la hospitalización se realiza tomografía computarizada (TC) de tórax sin contraste intravenoso, con reconstrucción multiplanar en 3D donde se obtiene hacia el segmento basal del lóbulo inferior izquierdo una imagen radiodensa, irregular y espiculada, que condiciona retracción de las estructuras bronquiales de tamaño aproximado 6x5 cm y en sagital de 4,8x5,6 cm. Así mismo hacia el hilio izquierdo se visualiza imagen densa, ovalada y definida que mide en su diámetro mayor 3,7cm; en

probable relación con adenopatías, múltiples imágenes ovaladas y definidas se visualizan prevascular, pretraqueal e infracarinal midiendo la mayor visualizada en ubicación infracarinal 3,2 cm. Los cortes a nivel del hemiabdomen superior demuestran hígado con al menos tres imágenes hipocodónicas mal definidas, midiendo la mayor visualizada 2,2 cm. Esqueleto regional con cambios degenerativos (**Figura 4**).

Dicho estudio se concluye como:

1. Lesión sólida de aspecto neoproliferativo en base pulmonar izquierda.
2. Adenopatías: hiliar izquierda así como espacios pretraqueales, infracarinales y prevasculares.
3. Imágenes sugestivas de infiltración secundaria en el hígado.
4. Cambios degenerativos de la columna dorsal.

Figura 4. Tomografía computarizada (TC) de tórax sin contraste intravenoso



Ante dichos hallazgos, se realiza biopsia guiada por TC, en donde se obtiene diagnóstico de carcinoma de células no pequeñas con morfología neuroendocrina.

Posterior al diagnóstico se realiza biopsia por de médula ósea reportando en la descripción microscópica hallazgos de carcinoma neuroendocrino metastásico de alto grado (G3) y en la inmunohistoquímica:

1. CKAE1/AE3: Positividad de moderada a fuerte intensidad con patrón en gota paraneuclear, difuso.

MANIFESTACION INUSUAL DE CARCINOMA NEUROENDOCRINO DE CELULAS NO PEQUEÑAS

2. CK34be12: Negativo en células tumorales.
3. Sinaptofisina: Positividad focal de leve a moderada intensidad en células tumorales.
4. Cromogranina: positividad difusa de leve a moderada intensidad en células tumorales.
5. Ki-67: Actividad proliferativa >60%.

Durante la hospitalización presenta infección respiratoria baja tipo neumonía intrahospitalaria que responde satisfactoriamente a levofloxacina. Dos meses posteriores al diagnóstico el paciente presenta insuficiencia respiratoria con edema agudo de pulmón y fallece.

Discusión

El dolor lumbar es causado hasta en 97% de los casos por alteraciones mecánicas de la columna; en su mayoría se trata de trastornos inespecíficos de origen músculo-ligamentoso y otros menos frecuentes de origen degenerativo o relacionado con la edad, como las hernias de disco (4%) o la estenosis del canal vertebral (3%). Tan sólo 1% de los casos son atribuibles a causas no mecánicas, como neoplasias o infecciones, y el 2% restante se origina en alteraciones viscerales (enfermedades renales, de órganos pélvicos, gastrointestinales o aneurismas aórticos, entre otras) que producen dolor referido⁽⁴⁾.

Existen signos de alarma también reportados por distintos autores como “Banderas Rojas lumbares” (Tabla N°1), los cuales son una serie de hallazgos encontrados en la historia clínica y el examen físico, que cuentan para sospechar etiología neoplásica u otra enfermedad grave^(5,6).

Como se puede observar en la tabla anterior el paciente posee más de dos hallazgos los cuales nos indican una posible etiología maligna lo que coincide con los hallazgos de imágenes.

En cuanto al carcinoma neuroendocrino, las células neuroendocrinas derivan de células primitivas pluripotenciales caracterizándose por la producción de neurotransmisores y por carecer de axones o sinapsis. Dan lugar a tumores en diversos órganos, que se clasifican en tres grupos según la procedencia embrionaria de los mismos. Además del pulmón,

Tabla 1. “Banderas rojas” en lumbalgia

Edad de inicio antes de los 20 años o después de los 55 años
Historia reciente de trauma importante
Dolor constante, progresivo, no mecánico (no se alivia con el reposo)
Dolor que empeora de noche
Dolor torácico
Antecedente de neoplasias malignas (o sospecha fuerte de neoplasias malignas)
Uso prolongado de corticoesteroides
Abuso de drogas ilícitas, inmunosupresión, VIH
Malestar general
Pérdida no explicada de peso
Deformidad estructural
Fiebre
Pérdida sensitiva o motora progresiva
Falta de mejoría después de seis semanas de manejo conservador apropiado
Anestesia en silla de montar, ciática bilateral, dificultad para orinar o incontinencia fecal

estos tipos de tumores se pueden desarrollar en diversas regiones del aparato digestivo⁽⁷⁾.

El origen de estos tumores deriva de las células neuroendocrinas del pulmón, las cuales son de origen endodérmico y son las primeras en diferenciarse durante el periodo embrionario, alcanzando su máxima proliferación durante el periodo neonatal⁽⁸⁾.

El carácter neuroendocrino se debe a la presencia de gránulos citoplásmicos ricos en aminas y neuropéptidos, que estimulan a las células neurales y epiteliales vecinas. Su función no está del todo esclarecida, pero se sabe que participan de forma importante en el desarrollo pulmonar. Debido a que su mayor concentración se encuentra durante la vida perinatal, se cree que contribuyen en la adaptación a la respiración participando también en la regulación de la misma al funcionar como quimiorreceptores a la hipoxia, activando el sistema vagal^(9,10,11).

Como se mencionó anteriormente estos tumores constituyen un grupo distinto de entidades que comparten características morfológicas, ultraestructurales e inmunohistoquímicas y que difieren del resto

de las neoplasias pulmonares por su origen, características biológicas, comportamiento clínico y abordaje terapéutico.⁸ Los pacientes con síndrome de neoplasia endocrina múltiple tipo I (NEM I) y otras enfermedades hereditarias muestran una mayor incidencia de lesiones malignas neuroendocrinas⁽¹²⁾.

El carcinoma neuroendocrino de células no pequeñas (CNECNP) es un carcinoma de alto grado, con mayor incidencia en personas fumadoras del sexo masculino comprendidas entre los 60 y los 65 años de edad. Representa 2-3% de tumores pulmonares primitivos, posee una diferenciación de alto grado, > 10 (media: 70) de mitosis por campo, extensa necrosis, 60-80% de metástasis linfáticas y 40% a distancia en el momento del diagnóstico. Son tumores grandes, con un tamaño medio de 3 cm (rango 1,3-10 cm)⁽¹³⁾.

La sintomatología se va a relacionar con la ubicación y tamaño del tumor, la existencia o no de metástasis y la posible presencia de síndromes paraneoplásicos. Los síntomas más comunes son: dolor torácico, disnea, tos, fiebre, hemoptisis, sibilantes, neumonías recurrentes y pérdida de peso, aunque el 24% de los pacientes se puede encontrar asintomático, atribuible a la ubicación periférica de los mismos, motivo por el cual se diagnostican en el curso de un estudio radiológico de manera fortuita o por manifestaciones de metástasis a distancia.¹⁴ Estos tumores presentan alto potencial metastásico encontrándose hasta un 40% en el momento del diagnóstico. Las metástasis a distancia más frecuentes son a tejido linfático, hígado, hueso, suprarrenales y cerebro. Debido a esto, otros síntomas son manifestaciones neurológicas, dolor óseo intenso, hepatomegalia, ascitis, dependiendo de los sitios donde ocurre la metástasis. En este tipo de carcinoma, no es común la aparición de los síndromes paraneoplásicos como la producción ectópica de hormonas⁽¹⁵⁾.

Este carcinoma representa un reto diagnóstico ya que muchas veces es confundido con otro tipo de tumores neuroendocrinos pulmonares debido a la variedad de sus fenotipos⁽¹⁶⁻¹⁸⁾:

1. El carcinoma neuroendocrino de células no pequeñas con características neuroen-

docrinas por microscopía de luz, así como inmunohistoquímica y / o microscopía electrónica.

2. El carcinoma neuroendocrino de células no pequeñas que muestran morfología neuroendocrina pero ninguna diferenciación por microscopía electrónica o inmunohistoquímica.
3. Los carcinomas células no pequeñas con diferenciación neuroendocrina sin la morfología neuroendocrina pero la diferenciación por inmunohistoquímica o microscopía electrónica.
4. El carcinoma de células grandes clásicos (LCC), que carece tanto de la morfología y la diferenciación neuroendocrina por estudios especiales.

En la radiografía de tórax, la mayoría de los tumores aparecen como opacidades redondas u ovoides que varían en tamaño de 2 a 5 cm⁽¹⁷⁾. En la tomografía de tórax, el tumor se puede observar en la periferia del pulmón en 84% y los lóbulos superiores en 63%^(7,19).

Criterios diagnósticos de los Carcinomas de células no pequeñas

1. La morfología neuroendocrina con anidación organoide (patrón organoide), empalizadas, trabéculas o estructuras similares a rosetas.
2. Mitosis de alto grado > 10 mitosis por mm² (promedio 60-80 mitosis por mm²).
3. Características citológicas de células no pequeñas, incluyendo baja relación núcleo/citoplasma, nucléolos, cromatina vesicular o fina.
4. La diferenciación neuroendocrina (NE) por inmunohistoquímica con anticuerpos tales como cromogranina, CD56 o sinaptofisina, o por microscopía electrónica.

Por lo mencionado anteriormente es necesaria una biopsia de pulmón ya que en pequeñas muestras de tejido se dificulta la diferenciación morfológica y los estudios inmohistoquímicos. Con respecto al Ki-67, más del 90% de los casos presenta actividad proliferativa superior al 50%. Es

MANIFESTACION INUSUAL DE CARCINOMA NEUROENDOCRINO DE CELULAS NO PEQUEÑAS

importante mencionar que el factor de crecimiento celular Ki-67 puede ser muy útil para diferenciar el carcinoma neuroendocrino de células grandes y el carcinoma de células pequeñas de los carcinomas típico y carcinoma atípico, los cuales tienen baja tasa de proliferación^(16, 21).

El tumor puede clasificarse como combinado con componente de adenocarcinoma o en menor frecuencia puede observarse diferenciación escamosa. Los casos combinados con carcinoma de células pequeñas (CPP) se clasifican dentro de este tipo (CCP combinado). Los carcinomas neuroendocrinos de células no pequeñas son aneuploides en el 75% de los casos⁽⁷⁾.

Los carcinomas de células no pequeñas con diferenciación neuroendocrina representan el 10%-20% de los CNECNP. Estos muestran diferenciación inmunohistoquímica o por microscopía electrónica, pero no por microscopía de luz. Sin embargo, este hallazgo no parece tener importantes implicaciones para el pronóstico o la respuesta a la quimioterapia⁽¹⁾.

En cuanto al pronóstico, la supervivencia es menor para los pacientes con carcinomas neuroendocrinos de células grandes en comparación con los otros tumores neuroendocrinos. El grupo español de tumores neuroendocrinos (EMETNE), al analizar los datos de supervivencia en una amplia serie de casos intervenidos, encontró que el subtipo histológico, la presencia o ausencia de afectación ganglionar mediastínica y de metástasis a distancia fueron los factores de mayor influencia pronóstica para carcinomas pulmonares; sin embargo, en cuanto a los carcinomas neuroendocrinos de células grandes, dadas las dificultades existentes para el diagnóstico patológico y su escasa frecuencia, hay pocos estudios que analicen factores pronósticos, aunque el estadio TNM parece tener valor a este respecto. En cuanto a la supervivencia en 5 años del CNCNP en el estadio I es de 33%, estadio II 23%, estadio 3 8%, estadio IV es de 9,2-12,6 meses⁽¹⁾.

Con respecto al tratamiento para los estadios TNM I y II, la cirugía es considerada el tratamiento estándar. Sin embargo, la pobre supervivencia a

largo plazo (entre el 27 y el 67% a los 5 años para los operados en estadio I), sugiere la conveniencia de tratamiento adyuvante multimodal con quimioterapia (QT) y/o radioterapia torácica. Diversos análisis retrospectivos han hallado mejor supervivencia en los pacientes que recibieron QT adyuvante, basada en derivados del platino y etopósido, pauta similar a la considerada estándar en los carcinomas endocrinos de células pequeñas^(1,22,23).

Dado que el CNECNP se presenta en la mayoría de las veces en estadios avanzados, la QT es la única opción terapéutica. Debido a las dificultades diagnósticas de tipificación y a la confusión derivada de su lugar en la clasificación histológica de los Carcinomas Pulmonares, algunas guías terapéuticas recientes parecen no hacer diferencias entre esta variedad y otros CPNM25. Sin embargo, varios análisis retrospectivos coinciden en el hallazgo de una mejor supervivencia y tasa de respuestas frente a pautas de QT similares a las usadas en el CMP (cisplatino y etopósido) que frente a las que se emplean en el CPNM9^(1,22,23).

Como podemos observar en el presente caso clínico, el paciente es de sexo masculino, de 60 años de edad y con antecedentes tabáquicos importantes, coincidiendo así con la epidemiología reportada en la literatura y el diagnóstico se realizó por las manifestaciones clínicas de la lumbalgia, la cual era causada por la lesión metastásica ubicada a nivel de médula ósea. El proceso diagnóstico que se realizó fue el usual, de acuerdo con lo descrito: radiografía, tomografía y biopsia con los estudios inmunohistoquímicos donde se encontraron positivos CKAE1/AE3, Sinaptofisina: Cromogranina y Ki-67 indicando alta actividad proliferativa. El pronóstico y supervivencia del paciente fueron bajas ya que el diagnóstico se realizó en el estadio más avanzado de la enfermedad, coincidiendo con lo descrito en la literatura.

Referencias

1. Sánchez J. Diagnóstico y tratamiento de los tumores pulmonares Neuroendocrinos. Arch Bronconeumol. 2014;50(9):392-396
2. Travis WD, Brambilla, Nicholson GA 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: 1243-1260
3. Hauso O, Gustafsson BI, Kidd M, et al. Neuroendocrine tumor

- epidemiology: contrasting Norway and North America. *Cancer* 2008; 113:2655.
4. Deyo RA, Weinstein JN. Low back pain. *N Engl J Med*. 2001;344:363-70.
 5. Uribe R. Dolor lumbar: una aproximación general basada en la evidencia. *Univ. Méd. Bogotá*. 2008;49 (4): 509-520.
 6. Umaña HJ, Henao CD, Castillo C. Semiología del dolor lumbar. *Revista Médica de Risaralda*. 2010;16(2):48
 7. Fisseler-Eckhoff A, Demes M. Neuroendocrine Tumors of the Lung. *Cancer* 2012, 4, 777-798
 8. Padilla AL, Alban LF, Gerson L. Tumores neuroendocrinos de pulmón. Estrategias de tratamiento en carcinoma de células pequeñas con enfermedad extensa. *An Med (Mex)* 2010; 55 (3): 154-160
 9. Gustafsson BI, Kidd M, Chan A, Malfertheiner MV, Modlin IM. Bronchopulmonary neuroendocrine tumors. *Cancer* 2008;113:5-21.
 10. Adriaansen D, Brouns I, Pintelon I et al. Evidence for a role of neuroepithelial bodies as complex airway sensors: Comparison with smooth muscle-associated airway receptors. *J Appl Physiol* 2006;101:960-970.
 11. Van Lommel A. Pulmonary neuroendocrine cells (PNEC) and neuroepithelial bodies (NEB): Chemoreceptors and regulators of lung development. *Paediatr Respir Rev* 2001;2:171-176.
 12. Sachithanandan N, Harle RA, Burgess JR. Bronchopulmonary carcinoid in multiple endocrine neoplasia type 1. *Cancer* 2005; 103: 509–515.
 13. 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
 14. Zacharias J, Nicholson AG, Ladas GP et al. 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; 75: 348–352.
 15. Aron M, Kapila K, Verma K. Carcinoid tumors of the lung: a diagnostic challenge in bronchial washings. *Diagn Cytopathol* 2004; 30:62.
 16. Travis WD, Colby TV, Corrin B et al. *Histological Typing of Lung and Pleura Tumors*. Berlin: Springer; 1999
 17. Iyoda A, Hiroshima K, Toyozaki T, Haga Y, Fujisawa T, Ohwada H. Clinical characterization of pulmonary large cell neuroendocrine carcinoma and large cell carcinoma with neuroendocrine morphology. *Cancer* 2001; 91: 1992-2000.
 18. 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.
 19. Oshiro Y, Kusumoto M, Matsuno Y et al. CT findings of surgically resected large cell neuroendocrine carcinoma of the lung in 38 patients. *AJR Am J Roentgenol* 2004; 182: 87–91.
 20. Travis WD, Brambilla E, Muller-Hermelink HK et al. *Pathology and Genetics: Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart*. Lyon: IARC 2004.
 21. Pelosi G, Rindi G, Travis WD, Papotti M. Ki-67 antigen in lung neuroendocrine tumors: unraveling a role in clinical practice. *J Thorac Oncol*. 2014;9(3):273-84
 22. 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;62:351–356
 23. Kenmotsu Y, Oshita F, Sugiura M, Murakami S, Kondo T, Saito H, et al. Nedaplatin and irinotecan in patients with large-cell neuroendocrine carcinoma of the lung. *Anticancer Res*. 2012; 32:1453–6.