

По материалам UpToDate 03.2023

Авторы: Lauren A Byers, MD; Carl Michael Gay, MD, PhD

Крупноклеточная нейроэндокринная карцинома легких LCNEC-large cell neuroendocrine carcinoma of the lung

Введение

Крупноклеточная нейроэндокринная карцинома (LCNEC) — это редкая опухоль легких с особенностями как мелкококлеточного рака легких (SCLC), так и немелкоклеточного рака легких (NSCLC).

Из-за редкости LCNEC нет крупных рандомизированных испытаний, которые определяют оптимальный подход к лечению локализованных или продвинутых заболеваний [1]. Рекомендации по лечению основаны на экстраполяции из подхода к пациентам с SCLC, NSCLC и установленной литературы, которая носит в первую очередь ретроспективный характер. Предлагаемый нами подход к LCNEC обсуждается здесь.

Клиническая картина

Клиническая картина LCNEC похожа на другую низкодифференцированную нейроэндокринную опухоль легких, мелкококлеточный рак легких (SCLC), за заметными исключениями: первичные LCNEC, как правило, расположены периферически, а не центрально, а выявление LCNEC на раннем этапе (I-II) заболевания более распространено, чем SCLC (примерно 25 против менее 5%). Таким образом, пациентам с LCNEC чаще выполняются резекции.

Кроме того, поскольку диагноз LCNEC иногда сложно поставить на основе игольчатой или небольшой биопсии, он часто ставится после резекции. Примерно в 25% опухолей LCNEC комбинируется с другими гистологиями, включая чаще всего SCLC, а также с аденокарциному и плоскоклеточную карциному.

Молекулярные особенности

LCNEC несет в себя высокую мутационную нагрузку (от 8,5 до 10,5 мутаций/Мб) и высокую скорость трансверсии, связанную с курением [2,3]. Следует также отметить, что в 5-7% случаев опухоли LCNEC могут содержать потенциально драйверные мутации, включая мутации в KRAS, EGFR или MET и перестройку EML4-ALK [4].

LCNEC больше похож на SCLC или NSCLC?

Молекулярное профилирование - геномное профилирование LCNEC с использованием формалин-фиксированной парафиновой встроенной ткани (FFPE) и целевых секвенирующих панелей предполагает сходство между мелкококлеточным раком легких (SCLC) и немелкоклеточным раком легких (NSCLC) в отношении конкретных мутаций [2,5,6]. Однако первое исследование с использованием интегративного геномного и транскриптомного профилирования LCNEC показывает, что, несмотря на мутации в генах, обычно встречающихся в NSCLC, общая картина транскрипции наиболее похожа на SCLC [7].

Геномное исследование с использованием секвенирования следующего поколения 241 гена в 45 опухолях, резецированных LCNEC, продемонстрировало две основные геномные сигнатуры [2].

- **NSCLC-подобный** (RB1 WT +/- KRAS, STK11, KEAP-1 мутант) – двадцать пять (55 %) опухолей были мутантными в TP53, но с диким типом RB1 (WT). Двадцать четыре (96%) из этих опухолей RB1 WT имели мутации, обычно встречающиеся в NSCLC, KRAS, STK11 и KEAP1.

Примечательно, однако, что у этой последней группы также были частые мутации в NOTCH1-4, аналогичные SCLC.

- **SCLC-подобный** (изменения в TP53/RB1) - Восемнадцать опухолей обладали изменениями, обычно встречающимися в SCLC, включая коальтерации опухолевого белка p53 (TP53), гена 1 ретинобластомы (RB1; 18из43, 42 %) и усиление протоонкогена L-мус-1 (MYCL).

Эти два геномно-определяемых подмножества, в основном сегрегированные по статусу RB1, также были идентифицированы другими [4-6]. Например, полногеномное секвенирование 467 случаев LCNEC показало, что 79,1 и 36,8% опухолей имели изменения в TP53 и RB1, соответственно, двух наиболее часто изменяемых генах [4]. В этой когорте 24% LCNEC считались геномно похожими на SCLC (как TP53, так и RB1 были изменены), в то время как остальные 76% были похожи на NSCLC [4].

Впоследствии в исследовании 2018 года сообщалось о первом интегрированном геномном и транскриптомном профилировании LCNEC по сравнению с другими гистологическими подтипами легких [7]. Было выполнено секвенирование всего экзона или всего генома 60 опухолей-нормальных-пар, RNASeq на 69 опухолях и массивов однонуклеотидного полиморфизма (SNP) для вариаций количества копий на 60 опухолях. Они подтверждают предыдущие сообщения, показывая, что две геномные подгруппы разделяются в основном на основе статуса RB1.

Эти группы назывались

LCNEC тип I (двуаллельные изменения TP53 и STK11/KEAP1), **RB1 WT** (37%) и **LCNEC тип II** (двуаллельная инактивация TP53 и RB-1; 42%), аналогичные NSCLC-подобным и SCLC-подобным подмножествам, соответственно, рассмотренным выше.

Однако сравнение транскриптомных профилей LCNEC с существующими данными экспрессии генов в SCLC, карциноидов легких, плоскоклеточных карцином и аденокарцином показало, что LCNEC сгруппированы в транскрипционные подгруппы с SCLC, одной группой преимущественно с LCNEC, и другой группой преимущественно с SCLC. Не было группирования LCNEC ни с аденокарциномами, ни с плоскоклеточной карциномой. Таким образом, профили явно отличались от опухолей NSCLC несмотря на то, что у них были похожие сигнатуры мутаций. Они были гораздо больше похожи на SCLC, хотя во многом уникальны. Дифференциальный анализ экспрессии генов подтвердил, что LCNEC типа I и типа II обычно демонстрируют повышенную регуляцию нейроэндокринных и эндокринных маркеров и линейно-специфических факторов транскрипции, обычно встречаемых в SCLC (например, ASCL1 и NeuroD1). Была также установлена повышенная регуляция целевых генов E2F, киназ контрольных точек и генов реакции на повреждение ДНК, что подтверждает, что LCNEC действительно является нейроэндокринной опухолью, а не нейроэндокринной версией подтипов NSCLC. Как и большинство SCLC, LCNEC I типа, несмотря на мутации, общие для NSCLC, имеют профиль экспрессии ASCL1 high/DLL3 high/NOTCH low. LCNEC типа II, которые несут отличительный признаки p53/RB1 SCLC нулевого профиля, парадоксально демонстрируют снижение экспрессии нейроэндокринных

маркеров, ASCL1 low/DLL3 low/NOTCH high и повышенную экспрессию генов, связанных с иммунитетом. Хотя транскриптомные данные следует рассматривать как предварительные до тех пор, пока они не будут подтверждены в дополнительных когортах, они обеспечивают основу для дальнейшего исследования, подчеркивая важность профилирования транскрипции, аналогично предлагаемой классификации SCLC, которая основана на четырех ключевых факторах транскрипции [8].

Таким образом, несмотря на более ранние геномные данные, предполагающие геномные профили, похожие на NSCLC, и SCLC для LCNEC, транскрипционный профиль NSCLC-подобного геномного подтипа LCNEC, похоже на наиболее распространенный подтип SCLC. Между тем, SCLC-подобный геномный подтип характеризуется профилем транскрипции, необычным в SCLC. В целом, эти результаты подтверждают, что LCNEC является уникальной и отдельной сущностью, которая бросает вызов упрощенной классификации, основанной только на шаблоне мутаций, и парадигма классификации ее как напоминающая SCLC или NSCLC неточна.

Диагноз

LCNEC диагностируется на основе низкодифференцированных особенностей (>10 митотических показателей в 2 мм² жизнеспособной опухоли) и наличия как нейроэндокринной морфологии, так и иммуногистохимических доказательств нейроэндокринных маркеров. Однако применение последнего требования к цитологическим образцам и мелкой биопсии проблематично, и мы получаем резецированные опухоли для анализа при подозрении LCNEC, когда это возможно [1,9,10].

LCNEC не соответствуют критериям для трех более признанных нейроэндокринных опухолей (карциноидных, атипичных карциноидов и мелкоклеточной карциномы). Ранее классифицированный как вариант крупноклеточной карциномы, LCNEC сгруппирован с нейроэндокринными карциномами легких в классификации Всемирной организации здравоохранения 2015 года.

Молекулярное тестирование

Подобно немелкоклеточному раку легких (NSCLC), мы предлагаем секвенирование с помощью NGS-панели для выявления потенциально целевых изменений. Этот и другие методы оценки опухолей на предмет генетических изменений аналогичны методам, используемым в NSCLC. Также разумно проверить экспрессию PD-L1 с помощью иммуногистохимии, как и при NSCLC, хотя неясны данные о том, может ли это повлиять на решения о лечении LCNEC.

Мутации - Хотя они реже, чем в NSCLC, аналогичные действенные геномные изменения наблюдаются в LCNEC. В большой когорте из 467 опухолей LCNEC, профилированных секвенированием всего эксома, клинически действенные изменения наблюдались у **более чем 11%** пациентов.

- Например, наблюдались мутации KRAS G12C (2,9%), MET exon14 (2,4%), ALK (1,7%) и EGFR 19 или мутации L858R (приблизительно 1%) [4]. Таким образом, наша обычная практика заключается в выполнении молекулярного профилирования опухолей LCNEC с тканевыми и/или циркулирующими опухолевыми ДНК.

Следует особо отметить, что, хотя вышеупомянутые практические изменения могут наблюдаться в лечении истинных LCNEC, трансформация в гистологию LCNEC также была предложена в качестве механизма устойчивости к таргетной терапии у NSCLC с драйверными мутациями [11,12].

PD-L1 и иммунный фенотип - экспрессия запрограммированного лиганда смерти клеток 1 (PD-L1) в LCNEC была зарегистрирована примерно в 10-20 % случаев [3,13].

Например, в одном из отчетов описывается связь экспрессии PD-L1 с опухолевыми иммунными клетками (включая лимфоциты, дендритные клетки и моноциты) и ТМВ у 192 пациентов [3]. Этот анализ включал сравнительные данные у 120 пациентов с мелкоклеточным раком легких (SCLC). Экспрессия PD-L1 $\geq 1\%$ была обнаружена в 17% случаев LCNEC, аналогично 15% показателю в SCLC. Однако инфильтрация иммунных клеток была более частой в LCNEC по сравнению с SCLC (58% против 23%), как и экспрессия PD-L1 на иммунных клетках (46 % против 23%). Аналогичные показатели экспрессии PD-L1 наблюдались в когорте из 467 пациентов, использующих иммуногистохимический анализ 22C3 pharmDx, при этом 21,5% образцов окрашивали $>1\%$ [4].

Инфильтрация иммунных клеток была более частой на ранней стадии по сравнению с поздней стадией LCNEC (61% против 28%), хотя в SCLC не наблюдались зависящие от стадии различия. Следует отметить, что только 8 (7%) случаев SCLC был на I или II стадии, по сравнению с 29 (40%) случаев LCNEC и, таким образом, стадийные изменения, в отличие от гистологии, могут смутить вывод о том, что инфильтрация иммунных клеток была более частыми в LCNEC. Кроме того, технические результаты инфильтрации иммунных клеток могут изменяться в зависимости от стадии из-за оценки резецированных опухолей на ранней стадии, в отличие от биопсии для III-IV стадий.

В части случаев (39 LCNEC и 63 SCLC) в опухолях, у которых удается оценить как PD-L1 с помощью иммуногистохимии, так и для мутационную нагрузку методом NGS, количество несинонимичных мутаций/опухоль положительно коррелировало с инфильтрацией иммунных клеток и экспрессией PD-L1 на иммунных клетках как для LCNEC, так и для SCLC [1,10,14].

Подход к лечению.

Из-за редкости LCNEC нет крупных рандомизированных исследований, которые определяют оптимальный подход к лечению локализованных или распространенных заболеваний [1]. Рекомендации по лечению основаны на экстраполяции из подхода к пациентам с мелкоклеточным раком легких (SCLC), немелкоклеточным раком легких (NSCLC) и данных литературы, которая в первую очередь носит ретроспективный характер.

Ранняя стадия заболевания - для пациентов с ранней стадией LCNEC хирургическая резекция показана, когда это возможно.

Из-за общего плохого прогноза адъювантная химиотерапия может предложить наилучшие шансы улучшить выживаемость [1,15-17] независимо от стадии. Наш подход заключается в использовании режима SCLC, такого как этопозид плюс платина, в течение четырех циклов или, в качестве альтернативы, иринотекан плюс платина. В исследовании, проведенном в Японии, 221 пациент был диагностирован на I-IIIА стадии, которые предполагали полную резекцию низкодифференцированной нейроэндокринной карциномы легких, этопозид+цисплатин по сравнению с цисплатин+иринотекан привел к аналогичной выживаемости без прогрессирования (PFS) через три года в общем исследовании, а также в группе 104 пациентов с LCNEC [18].

Мета-анализ 1458 случаев LCNEC, у которых было выполнено хирургическая операция и адъювантная химиотерапия или только операция, как правило, поддерживает этот подход [19]. Коэффициент Odd (OR) смертности показывает выгоду от адъювантной химиотерапии (OR 0,49, $p < 0,01$) на всех стадиях. Дополнительные анализы подгрупп показали OR 0,68 для всех опухолей стадии I ($p = 0,02$), с дальнейшим разделением на стадию IA (OR 0,88, $p = 0,22$) или стадию IB (OR 0,49, $p < 0,01$). Этот анализ также

сравнил исследования схем SCLC (платина + [этопозид](#) или [иринотекан](#)) и схем NSCLC (платина + гемцитабин, [пеметрексед](#), [доцетаксел](#), [паклитаксел](#) или [винорелбин](#)) в качестве адъювантной терапии, с результатами, показывающими преимущество режима SCLC через два года (OR 0.32, p = 0,03).

Профилактическое облучение головного мозга не используется в качестве обычной практики у этих пациентов. Ограниченные ретроспективные данные свидетельствуют о том, что частота метастазов мозга у пациентов с рецидивом аналогична распространенной частоте SCLC [1].

Для пациентов с положительными узлами в средостении (III ст) после резекции и для пациентов с распространенной III стадией наш подход заключается в применении химиолучевой терапии по схеме [этопозид](#) /[цисплатин](#) с последующей дополнительной химиотерапией в общей сложности четыре цикла, идентичными по ведению при ограниченной стадии SCLC.

Текущие исследования изучают использование иммунотерапии одновременно с химиолучевой терапией при SCLC и после нее. Однако, поскольку нет данных, подтверждающих этот подход даже на ограниченной сцене SCLC, мы обычно не используем иммунотерапию в сочетании с химиолучевой в LCNEC, включая [дурвалумаб](#), в качестве консолидации после завершения химиолучевой.

Распространенная стадия

Компоненты лечения

Химиотерапия - Для пациентов IV стадии мы предлагаем использовать стандартный режим SCLC ([этопозид](#) плюс [карбоплатин](#) или [цисплатин](#)) в течение четырех-шести циклов, независимо от статуса гена 1 (RB1) ретинобластомы.

Однако прогноз для этого типа опухоли плохой независимо от выбора химиотерапии, и другие варианты также являются разумными.

Наш подход основан на интегративном профилировании, которое четко определяет LCNEC как нейроэндокринную опухоль, наиболее похожую на SCLC [7].

Данные перспективного испытания фазы II показывают, что 29 пациентов получавших [этопозид](#)/[цисплатин](#), а также обзор опубликованного ретроспективного опыта химиотерапии на стадии IV LCNEC показали, что основные конечные точки эффективности были аналогичны SCLC, за исключением того, что общая частота ответов ниже (34 %), чем приблизительно 60% наблюдаемых при SCLC [20].

Однако ретроспективный анализ 79 случаев LCNEC IVст, изученных с помощью NGS, показал, что для пациентов с мутацией дикого типа RB1 (WT) сочетание платины с таксаном или [гемцитабином](#) было связано с улучшением общей выживаемости (OS) по сравнению с использованием [этопозид](#) или [пеметрекседа](#) в сочетании с платиной [5]. Статистически значимых различий в OS не наблюдалось для пациентов с опухолями с мутацией RB1 при сочетании различных агентов с платиной.

Интерпретация этого анализа ограничена из-за небольшого количества пациентов во многих группах, ретроспективного характера исследования и относительно низких показателей OS, наблюдаемых для всех подгрупп, за исключением группы RB1 WT, пролеченной [гемцитабином](#) или таксанами. Кроме того, авторы не сообщают сравнительных данных ответов для двух типов режимов в этой группе, а медиана PFS отличалась только на 0,4 месяца (6,1 против 5,7). Кроме того, медиана PFS 5,7 месяца для пациентов, пролеченных этопозидом, почти идентична медиане OS в 5,8 месяца в этой группе, что говорит о том, что вариации, отличные от добавления платины, могли повлиять на выживание. Наконец, тест на взаимодействие типа химиотерапии и статуса мутации RB1 не был статистически значимым. Таким образом, руководствоваться лечением на основе этих данных кажется преждевременным.

Ингибиторы контрольных точек (ИКТ)- В ожидании дальнейших данных мы предлагаем добавить PD-1 или PD-L1 к [этопозиду](#)/платину в первой линии. Этот подход основан на многообещающих, хотя и минимальных, данных о применении иммунотерапии в LCNEC, обсуждаемых ниже, и существующих данных об иммунотерапии при SCLC. В том же аспекте мы предлагаем анти-PD-1-терапию с антицитотоксической терапией Т-лимфоцитами 4 (CTLA-4) или без нее во второй и более линиях лечения, если она еще не вводилась в более ранней линии лечения. Это предполагает возмещение третьей стороной или доступ к лекарствам через отраслевую программу. **Нет данных, подтверждающих обоснованность применения иммунотерапии при LCNEC на основе экспрессии PD-L1 методом иммуногистохимии.**

Опубликованный опыт использования анти-PD-1 с антителами против CTLA-4 или без них в LCNEC довольно ограничен.

- Частота ответов 60% (6 из 10) и медианная PFS 57 недель наблюдалась в ретроспективной когорте из 10 пациентов с LCNEC, получавших [ниволумаб](#) (9 пациентов) или [пембролизумаб](#) (1 пациент) [21]. Пять из 10 пациентов лечились в третьей линии или выше. Тяжелая иммунная токсичность была у 1 пациента в виде пневмонита.

- Имеются только проспективные данные, полученные из нейроэндокринной когорты исследования DART (NCT02834013), текущего basketного исследования, оценивающего комбинацию [ниволумаба](#) и [ипилилумаба](#) у пациентов с редкими опухолями [22]. Из 33 включенных пациентов 19 имели низкодифференцированную гистологию, 3 из которых имели первичный очаг в легких в соответствии с LCNEC. Двое из этих трех пациентов (66%) подтвердили частичные ответы, в то время как общая частота ответов для пациентов с низкодифференцированными опухолями составила 8 из 19 (42%). Интересно, что у пациентов с высокодифференцированным или средне дифференцированным NEC не было подтвержденных ответов. Повышение уровня аланинтрансаминазы (ALT) (9%) было наиболее распространенной иммунной токсичностью 3 или 4 степени. Тошнота и усталость были наиболее распространенной токсичностью, встречающейся примерно у 30% пациентов. Учитывая установленную высокую мутационную нагрузку опухоли (ТМВ) в LCNEC [2,7] и ранее сообщенную корреляцию высокого ТМВ и реакции на ниволумаб с ипилилумабом в SCLC и без него, заманчиво было предположить, что это может объяснить высокую частоту ответов, наблюдаемую в исследовании DART. Ожидается корреляционный анализ иммунных биомаркеров из этой когорты. Исследование DART также соберет дополнительную когорту пациентов с high-grade NEC для подтверждения первоначальных выводов.

Особое внимание тем, у кого есть драйверные мутации- для пациентов, чьи опухоли имеют KRAS, EGFR, ALK или другие драйверные мутации, данные ограничены, и в этой обстановке выбор лечения зависит от линии лечения, темпа заболевания, а также функционального статуса и предпочтений пациента. Пациенты с более тяжелым течением или более быстрым темпом распространения заболевания могут получить преимущество при применении совместной химиотерапии и иммунотерапии, как обсуждалось выше. Однако для тех, у кого течение не такое агрессивное, или для тех, кто хочет избежать токсичности, связанной с этим лечением, мы предлагаем подход аналогичный при NSCLC с драйверными мутациями. Однако, клинические случаи, преимущественно из Азии, продемонстрировали переменную чувствительность LCNEC к таргетной терапии [24-27].

Прогноз

Большинство исследований показывают, что зависимость выживаемости от стадии хуже при LCNEC по сравнению с немелкоклеточной карциномой и другими крупноклеточными карциномами и аналогична выживаемости при мелкоклеточном раке легких (SCLC) [1,10].

В исследовании базы данных эпидемиологии и конечных результатов (SEER) 1444 пациентов на ранней стадии, которые подверглись только резекции (без лучевой терапии и никакой информации о химиотерапии), у пациентов с SCLC наблюдалась численно худшая четырехлетняя выживаемость по сравнению с LCNEC и другими крупноклеточными карциномами [14]. Тем не менее, многомерный анализ не показал существенной разницы в выживаемости в общей или конкретной подгруппе между LCNEC и SCLC, ни между LCNEC и другими крупноклеточными карциномами. Эти данные не должны изменять общее впечатление, что лечение LCNEC имеет относительно плохой прогноз, учитывая ограничения ретроспективного анализа [1].

РЕЗЮМЕ И РЕКОМЕНДАЦИИ

- Крупноклеточная нейроэндокринная карцинома (LCNEC) - это редкая опухоль легких с особенностями как мелкококлеточного рака легких (SCLC), так и немелкоклеточного рака легких (NSCLC).
- Клиническая картина LCNEC похожа на SCLC, за заметными исключениями: первичные LCNEC, как правило, расположены по периферии, а не центрально, а LCNEC на ранней стадии (I-II) заболевания более распространено, чем SCLC.
- Хотя геномное профилирование LCNEC предполагает сходство между SCLC и NSCLC в отношении конкретных мутаций, последующее интегративное геномное и транскриптомное профилирование LCNEC показывает, что общая схема транскрипции наиболее похожа на SCLC.
- LCNEC диагностируется на основе низкодифференцированных особенностей (>10 митозов в 2 мм² жизнеспособной опухоли) и наличия как нейроэндокринной морфологии, так и иммуногистохимических доказательств нейроэндокринных маркеров.
- Для пациентов с ранней стадией LCNEC показана хирургическая резекция, когда это возможно. Из-за общего плохого прогноза мы предлагаем адьювантную химиотерапию, а не наблюдение ([класс 2C](#)), экстраполируя из тактики лечения SCLC. Наш подход заключается в использовании режима SCLC, такого как [этопозид](#), плюс препараты платины в течение четырех циклов.
- Для пациентов с положительными узлами средостения (стадия III) после резекции и пациентов с распространенной III стадией заболевания мы предлагаем химиолучевую терапию с [этопозидом/цисплатином](#) и последующей дополнительной химиотерапией в общей сложности на четыре цикла, а не только химиотерапию ([класс 2C](#)). Это аналогично терапии при ограниченной стадии SCLC.
- Для пациентов с IV стадией наш подход выглядит следующим образом:
 - Обычно мы предлагаем использовать стандартный режим SCLC (т.е. [этопозид](#) плюс [карбоплатин](#) или [цисплатин](#)) в течение четырех-шести циклов, а не режим NSCLC ([класс 2C](#)), признавая, что данные в этой области крайне ограничены и что схемы NSCLC также могут считаться разумными альтернативами.

- Мы также предлагаем добавить анти-PD-1 или PD-L1 к этопозид/платине в первой линии ([класс 2C](#)). Этот подход основан на многообещающих, хотя и минимальных, данных применения ингибиторов контрольных точек в LCNEC, рассмотренных выше, и существующих данных об иммунотерапии при SCLC.
- Для пациентов, опухоли которых идентифицированы как имеющие драйверные мутации, данные ограничены, и в этих условиях выбор лечения зависит от линии лечения, темпа заболевания, а также от функционального статуса и предпочтений пациента.
- Большинство исследований показывают, что корреляция показателя «выживаемость в зависимости от стадии» хуже для LCNEC по сравнению с NSCLC и другими крупноклеточной карциномой и аналогична выживаемости SCLC.

REFERENCES

1. [Glisson BS, Moran CA. Large-cell neuroendocrine carcinoma: controversies in diagnosis and treatment. J Natl Compr Canc Netw 2011; 9:1122.](#)
2. [Rekhtman N, Pietanza MC, Hellmann MD, et al. Next-Generation Sequencing of Pulmonary Large Cell Neuroendocrine Carcinoma Reveals Small Cell Carcinoma-like and Non-Small Cell Carcinoma-like Subsets. Clin Cancer Res 2016; 22:3618.](#)
3. [Kim HS, Lee JH, Nam SJ, et al. Association of PD-L1 Expression with Tumor-Infiltrating Immune Cells and Mutation Burden in High-Grade Neuroendocrine Carcinoma of the Lung. J Thorac Oncol 2018; 13:636.](#)
4. [Kim C, McGrath JE, Xiu J, et al. Genomic and immunologic characterization of large-cell neuroendocrine carcinoma of the lung. J Clin Oncol 2021; 39S: ASCO #8535.](#)
5. [Derks JL, Leblay N, Thunnissen E, et al. Molecular Subtypes of Pulmonary Large-cell Neuroendocrine Carcinoma Predict Chemotherapy Treatment Outcome. Clin Cancer Res 2018; 24:33.](#)
6. [Miyoshi T, Umemura S, Matsumura Y, et al. Genomic Profiling of Large-Cell Neuroendocrine Carcinoma of the Lung. Clin Cancer Res 2017; 23:757.](#)
7. [George J, Walter V, Peifer M, et al. Integrative genomic profiling of large-cell neuroendocrine carcinomas reveals distinct subtypes of high-grade neuroendocrine lung tumors. Nat Commun 2018; 9:1048.](#)
8. [Rudin CM, Poirier JT, Byers LA, et al. Molecular subtypes of small cell lung cancer: a synthesis of human and mouse model data. Nat Rev Cancer 2019; 19:289.](#)
9. Brambilla E, Pugatch B, Geisinger K, et al. Large cell carcinoma. In: World Health Organization (WHO) Classification of Tumours: Pathology & Genetics Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart, Travis WD, Brambilla E, Muller-Hermelink HK, Harris CC (Eds), IARC Press, Lyon 2004. p.47.
10. [Asamura H, Kameya T, Matsuno Y, et al. Neuroendocrine neoplasms of the lung: a prognostic spectrum. J Clin Oncol 2006; 24:70.](#)
11. [Belluomini L, Calìo A, Giovannetti R, et al. Molecular predictors of EGFR-mutant NSCLC transformation into LCNEC after frontline osimertinib: digging under the surface. ESMO Open 2021; 6:100028.](#)
12. [Fares AF, Lok BH, Zhang T, et al. ALK-rearranged lung adenocarcinoma transformation into high-grade large cell neuroendocrine carcinoma: Clinical and molecular description of two cases. Lung Cancer 2020; 146:350.](#)
13. [Tsuruoka K, Horinouchi H, Goto Y, et al. PD-L1 expression in neuroendocrine tumors of the lung. Lung Cancer 2017; 108:115.](#)

14. [Varlotto JM, Medford-Davis LN, Recht A, et al. Should large cell neuroendocrine lung carcinoma be classified and treated as a small cell lung cancer or with other large cell carcinomas? J Thorac Oncol 2011; 6:1050.](#)
15. [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.](#)
16. [Iyoda A, Hiroshima K, Moriya Y, et al. Prospective study of adjuvant chemotherapy for pulmonary large cell neuroendocrine carcinoma. Ann Thorac Surg 2006; 82:1802.](#)
17. [Iyoda A, Hiroshima K, Moriya Y, et al. Postoperative recurrence and the role of adjuvant chemotherapy in patients with pulmonary large-cell neuroendocrine carcinoma. J Thorac Cardiovasc Surg 2009; 138:446.](#)
18. [Kenmotsu H, Niho S, Tsuboi M, et al. Randomized Phase III Study of Irinotecan Plus Cisplatin Versus Etoposide Plus Cisplatin for Completely Resected High-Grade Neuroendocrine Carcinoma of the Lung: JCOG1205/1206. J Clin Oncol 2020; 38:4292.](#)
19. [Chen H, Ishihara M, Horita N, et al. Effect of Adjuvant and Palliative Chemotherapy in Large Cell Neuroendocrine Carcinoma of the Lung: A Systematic Review and Meta-Analysis. Cancers \(Basel\) 2021; 13.](#)
20. [Le Treut J, Sault MC, Lena H, et al. Multicentre phase II study of cisplatin-etoposide chemotherapy for advanced large-cell neuroendocrine lung carcinoma: the GFPC 0302 study. Ann Oncol 2013; 24:1548.](#)
21. [Levra MG, Mazieres J, Valette CA, et al. Efficacy of immune checkpoint inhibitors in large cell neuroendocrine lung cancer: Results from a French retrospective cohort. J Thorac Oncol 2017; 12S: WCLC #P1.07-012.](#)
22. [Patel SP, Othus M, Kwang Chae Y, et al. SWOG 1609 \(DART\): A phase II basket trial of dual anti-CTLA-4 and anti-PD-1 blockade in rare tumors. J Clin Oncol 2019; 37S: ASCO #TPS2658.](#)
23. [Hellmann MD, Callahan MK, Awad MM, et al. Tumor Mutational Burden and Efficacy of Nivolumab Monotherapy and in Combination with Ipilimumab in Small-Cell Lung Cancer. Cancer Cell 2018; 33:853.](#)
24. [Tamragouri K, Kwang Chae Y, Chung J, et al. Molecular landscape of BRAF mutations in large cell neuroendocrine carcinoma of lung: An analysis of BRAF mutations and a case report of a BRAF non-V600E mutated tumor responding to targeted therapy. J Clin Oncol 2017; 35S:ASCO #11621.](#)
25. [De Pas TM, Giovannini M, Manzotti M, et al. Large-cell neuroendocrine carcinoma of the lung harboring EGFR mutation and responding to gefitinib. J Clin Oncol 2011; 29:e819.](#)
26. [Wang Y, Shen YH, Ma S, Zhou J. A marked response to icotinib in a patient with large cell neuroendocrine carcinoma harboring an EGFR mutation: A case report. Oncol Lett 2015; 10:1575.](#)
27. [Omachi N, Shimizu S, Kawaguchi T, et al. A case of large-cell neuroendocrine carcinoma harboring an EML4-ALK rearrangement with resistance to the ALK inhibitor crizotinib. J Thorac Oncol 2014; 9:e40.](#)