

❖ TUMORES NEUROENDÓCRINOS (NETs) DE PULMÓN

Estos tumores derivan de células neuroendócrinas del epitelio broncopulmonar. Pese a que tienen diferente comportamiento, comparten similitudes morfológicas y bioquímicas; la presencia de gránulos neuroendócrinos y la habilidad para secretar neuropéptidos

Utilizando los criterios de la WHO/IASLC de 2004 de Travis et al, se clasifican como:

1. NETs de Alto Grado: Cáncer de Pulmón a pequeñas células (CPPC) (son el tipo más frecuente) y Cáncer de Pulmón Neuroendócrino (NEC) de Células Grandes (CPNCG).
 - CPCP: son células de pequeño tamaño inferior al de 3 linfocitos en reposo, escaso citoplasma. Núcleo con cromatina granula, nucléolo ausente o borroso. Índice mitótico elevado: $\geq 11/2 \text{ mm}^2$ (10 campos de alta resolución CAR), mediana de $80/\text{mm}^2$ (10CAR). Es frecuente extensas áreas de necrosis
 - CPNCG: Morfología NEC (nidios organoides en empalizada, rosetas, trabéculas). Índice mitótico elevado: $\geq 11/2 \text{ mm}^2$ (10 campos de alta resolución CAR), mediana de $70/\text{mm}^2$ (10CAR). Necrosis extensa en general. Tienen características celulares de CPNPC: tamaño grande, baja relación núcleo/citoplasma (abundante), vesículas y frecuente nucléolo. Por IHC positividad para 1 o más marcadores NEC (otros que la enolasa específica neuronal) y gránulos NEC por microscopio electrónico
2. NETs de Grado Intermedio: Carcinoide Atípico. Este tipo de tumores tienen una diferenciación y un pronóstico intermedio. Morfología carcinoide con 2-10 mitosis/ 2 mm^2 (10 CAR), necrosis puntata. Un 40-50% tienen metástasis ganglionares a la presentación y 20% a distancia (hígado, óseo o ganglios)
3. NETs de Bajo Grado: Carcinoides Típicos (90% de los tumores carcinoides de pulmón y representan 1-2% de todos los tumores malignos de pulmón). La incidencia en EE UU está aumentando 6% anualmente en los últimos 30 años. Son tumores bien diferenciados que derivan de las células de Kulchitzky presentes en la mucosa bronquial. Morfología carcinoide con ≤ 2 mitosis/ 2 mm^2 (10 CAR), falta de necrosis. En general, tienen buen pronóstico y se presentan en pacientes jóvenes (promedio: 45 años pero pueden observarse en niños y adolescentes). La mayoría son estadios I, un 5-15% tiene metástasis ganglionar y un 3% enfermedad a distancia

• NETs DE GRADO INTERMEDIO Y BAJO

El término carcinoide se refiere a los NETs típicos y atípicos. La mayoría de estos NETs afectan el tracto gastrointestinal (68 %) y un 25% afectan al sistema broncopulmonar. Si bien se consideran tumores raros, su incidencia se encuentra en aumento (6% anual). Se presentan, en general, entre los 40-60 años. Tanto los tumores de bajo grado como los de grado intermedio tienen mejor pronóstico en

relación a los otros subtipos de cáncer de pulmón. El CPPC corresponde, aproximadamente, al 15% de los cánceres de pulmón, mientras que los NETs de grado intermedio y bajo solo comprenden a un 1-2%. Estos últimos se asocian a MEN Tipo I en 5% de los casos.

En cuanto a la sintomatología es prominente en caso de los tumores centrales. El 60% de los tumores carcinoides se localiza en el pulmón derecho, preferentemente en el lóbulo medio. La liberación de sustancias vasoactivas produce Síndrome Carcinoides en 1-5% de los casos (más frecuente en metástasis hepáticas) y síndrome de Cushing (por secreción de ACTH) en 1-6% de los casos

• DIAGNÓSTICO Y ESTADÍO

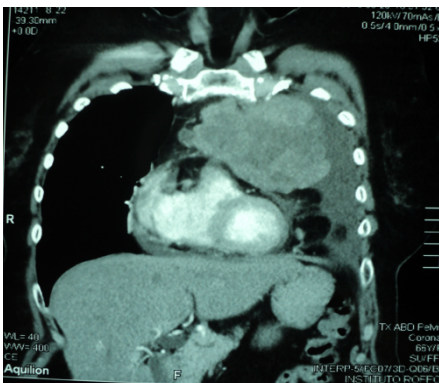
Aunque la citología y la histología permiten clasificar estos tumores, la mayoría de las veces se requieren técnicas de IHC puesto que la morfología es similar: CD56, cromogranina y sinaptofisina representan marcadores útiles para identificarlos, siendo a su vez, TTF-1 negativos. La ausencia de necrosis caracteriza al carcinoides típico. Un conteo mitótico < 2 mitosis/10 campos de alta resolución y los atípicos de 2-10 mitosis/10 campos (CPPC y los carcinomas de células grandes tienen > 10 mitosis/10 campos). Es muy rara la combinación de NETs de bajo grado e intermedio con cáncer de pulmón a células no pequeñas.

Los carcinoides atípicos y los de células grandes son difíciles de identificar con muestras pequeñas o citología y requieren especímenes de mayor volumen para su diagnóstico. La biopsia por broncoscopia tiene riesgo de sangrado y suele dar escaso material.

Se solicitará: TC Tórax y abdomen con contraste, fibrobroncoscopia, estadiaje mediastinal en caso de adenopatías no resecables, octreoscan.

El FDG-PET es un estudio útil para estadificación en los tumores menos diferenciados. En cuanto a la estadificación, se utiliza el sistema TNM para tumores de pulmón (8ª AJCC). Los tumores NE de grado intermedio y bajo, en general, corresponden a estadio I al diagnóstico. La afectación ganglionar tumoral (estadios II y III) es más frecuente en tumores de grado intermedio

Carcinoide atípico locoregionalmente avanzado



TRATAMIENTO DE LOS NETS DE GRADO INTERMEDIO Y BAJO

La cirugía es el tratamiento de elección para los tumores de grado bajo e intermedio con estadios I, II, IIIA. En caso de carcinoides típicos la resección con lobectomía o

preservación de parénquima con disección o muestreo ganglionar mediastinal es de elección, en cambio los atípicos deben recibir cirugía radical. Se considera que la resección de las metástasis hepáticas mejora la supervivencia cuando es única localización extrapulmonar.

En relación al tratamiento adyuvante no hay estudios que avalen su uso en este grupo de tumores. Sin embargo, el grupo europeo de NETs avala el tratamiento adyuvante en pacientes con carcinoides atípicos, N2 y alto índice de proliferación.

Las tasas de supervivencia a 5 y 10 años son >90% en tumores típicos y del 70% y 50-60% para tumores atípicos. El compromiso ganglionar disminuye la supervivencia global en ambos grupos. En **estadios III A** no quirúrgicos se recomienda RT para carcinoides típicos y QT/RT para los atípicos. Para los estadios IIIB se recomienda QT/RT excepto para los T4 por múltiples nódulos pulmonares. El tratamiento sistémico (Cisplatino/etopósido, everolimus, sunitinib, temozolamida±capecitabine) es recomendado para pacientes con enfermedad no resecable y avanzada. En la mayoría de los casos las tasas de respuesta son bajas y no se dispone de un tratamiento estándar sistémico. El Octreotide o Lanreotide (incluyendo el de liberación prolongada, LAR) puede considerarse en pacientes con octreo scan positivo o síntomas de síndrome carcinoide. Otra opción en enfermedad de lenta progresión es la observación para pacientes con baja carga tumoral asintomáticos.

La resección de enfermedad metastásica puede aliviar los síntomas y mejorar la evolución en tumores de bajo índice proliferativo. Los tratamientos locales (radiofrecuencia, quimioembolización, microesferas con Ytrio 90) puede ayudar al tratamiento sistémico.

La recurrencia puede darse incluso varios años luego del tratamiento, por ello el seguimiento es a largo plazo y el tratamiento de la enfermedad localizada debe ser la cirugía

- **SEGUIMIENTO**

Imagenología y Cromogranina A se solicitan a los 3, 6 meses y 12 meses por 2 años. Luego TAC tórax y abdomen anual hasta 10 años. La frecuencia puede aumentarse en enfermedad R1 o ganglios positivos. El octreoscan se repite a los 12 meses y luego en sospecha de recurrencia. En los NETs atípicos se solicita TAC a los 3 meses y luego cada 6 meses por 5 años y luego anual con marcadores bioquímicos por 10 años. Broncoscopia cada 5-10 años en carcinoides típicos y cada 1-3 años en carcinoides atípicos

- **NETs DE ALTO GRADO**

Cáncer de Pulmón a Células Pequeñas (CPCP)

El 20% de los tumores de pulmón son neuroendocrinos; y dentro de ellos la variedad más frecuente (14%) corresponde al CPCP. El 95% de los carcinomas a pequeñas células se originan en el epitelio pulmonar, pero pueden originarse en sitios extrapulmonares incluyendo nasofaringe, tracto gastrointestinal y genitourinario.

Casi todos los casos de CPCP están relacionados al tabaco. Aunque la incidencia en hombres disminuyó se incrementó en las mujeres siendo en la actualidad 1:1. Es un tumor de alto grado de malignidad que se caracteriza por un tiempo de duplicación

rápido, alta fracción de crecimiento. En su mayoría se presenta con metástasis tempranas (pulmón contralateral, hueso, hígado, cerebro, suprarrenales y médula ósea), mientras que un tercio de los casos lo hace con enfermedad localizada torácica. Si bien es un cáncer sensible a la QT y/o RT, la mayoría de los casos recaen y mueren por la enfermedad. La cirugía es factible en solo 2-5% de los casos con estadio I. El screening con TC no resulta ser útil para detectar CPCP.

La presentación clínica típica es una gran masa hilar y adenopatías mediastinales. El CPCP puede presentarse con síndromes paraneoplásicos asociados como; el Síndrome de Eaton- Lambert miasteniforme que se presenta con debilidad proximal en miembros inferiores y es producida por anticuerpos contra los canales de calcio voltaje dependientes, encefalomiелitis y neuropatía sensitiva por anticuerpos anti-Hu (con reacción cruzada entre antígenos de CPCP y proteínas de unión al RNA neuronal), producción de hormonas peptídicas como la hormona antidiurética y ACTH que pueden producir hiponatremia por SIHAD y síndrome de Cushing (menos frecuente), los cuales mejoran con el tratamiento del CPCP.

Las células del SCLC son pequeñas con escaso citoplasma, de bordes bien definidos, cromatina granular nuclear, prácticamente ausencia de nucléolo con alto índice mitótico que en gran proporción puede diagnosticarse por H-E. Hasta un 30% tiene áreas de CPNPC (Cáncer de Pulmón No Pequeñas Células).

Son tumores neuroendócrinos de alto grado y en su mayoría marcan para: TTF-1, keratinas, cromogranina A, enolasa neuroespecífica, sinaptofisina y CD56. Aproximadamente el 10% del CPNPC tiene positividad para marcadores neuroendócrinos. A nivel genético se caracterizan por delección 3p que no comporten con localizaciones extrapulmonares.

En la estadificación se aplica el sistema TNM (AJCC, 8ª edición 2018) para CPNPC.

Teniendo en cuenta, a su vez, la clasificación antigua del Veterans Administration (VA), se considera:

- Enfermedad limitada: (estadios I-III cualquier N y T) que pueden ser tratados con RT definitiva. Excluye T3-T4 debido a múltiples nódulos y tumor/adenopatías que no se consideran aptos para una dosis tolerable de irradiación
- Enfermedad extendida: definida como EIVa/b o T3-T4 debido a múltiples nódulos y tumor/adenopatías que no se consideran aptos para una dosis tolerable de irradiación

Los estudios de estadificación incluyen: TC de tórax y abdomen con contraste y RMN de cerebro (10-15% al diagnóstico; 30% asintomáticas), centellograma óseo (30% de metástasis son asintomáticas sin elevación de FAL). En sospecha de enfermedad limitada se solicita PET-TC.

El 70% de los pacientes se presentan con enfermedad metastásica (pulmón contralateral, hígado, suprarrenales, cerebro, hueso y médula ósea). Dada la agresividad de la enfermedad no se debe de dilatar el tratamiento más allá de una semana del diagnóstico. Se consideran factores de mal pronóstico: pobre PS (Performance Status) (3-4), enfermedad extendida, pérdida de peso y elevada LDH (enfermedad bulky).

- **TRATAMIENTO**

Para los pacientes T1-T2 N0 se recomienda tratamiento quirúrgico seguido de quimioterapia (QT) adyuvante. Los pacientes no quirúrgicos con enfermedad limitada deben ser tratados con QT/RT concurrente (tasa de respuesta: 70-90%). El inicio temprano (primer o segundo ciclo de QT) de la concurrencia tiene impacto en la sobrevida a 2 y 5 años. Según un metaanálisis con más de 2000 pacientes, la RT mejora la tasa de control local en un 25% y mejora la sobrevida a dos años en un 5-7% con respecto a QT sola. El esquema y dosis de RT a considerar puede ser: Dosis total de 60-70 Gy con fraccionamiento diario de 2 Gy o hiperfraccionamiento de 1.5 Gy dos veces por día para una dosis total de 45 Gy en 3 semanas.

Las metástasis intracraneales ocurren en más del 50% de los pacientes. La RT cerebral profiláctica (PCI) mostró en metaanálisis una reducción del 25% de incidencia de metástasis cerebrales a 3 años con PCI con un aumento del 5.4% de sobrevida a 3 años. El beneficio se extendería también a aquellos pacientes con enfermedad diseminada pero los datos no son concluyentes en este grupo. Las secuelas neurológicas tardías se observaron más en pacientes que reciben QT durante la RT cerebral y con fracciones >3 Gy. No se recomienda en pacientes con PS 3-4 o deterioro cognitivo. Se indicaría PCI (20-30 Gy) a pacientes seleccionados con enfermedad limitada o extensa, que presentan respuesta completa o parcial con el tratamiento, incluyendo los resecaos.

En enfermedad extensa se inicia QT. En caso de metástasis cerebrales la QT puede indicarse antes o luego de la RT holocraneal dependiendo de la sintomatología neurológica. Platino- etopósido es el esquema de elección con tasas de respuesta entre 60-70%. Un metaanálisis reciente demuestra igual eficacia entre carboplatino y cisplatino. El uso de QT de mantenimiento o consolidación luego de 4-6 ciclos no mejora la sobrevida. La mediana de sobrevida para pacientes con enfermedad limitada es de 14-20 meses (40% de sobrevida a los 2 años) y para enfermedad extendida 9-11 meses (<5% de sobrevida a los 2 años). No está indicado el uso de factores estimulantes de colonia como profilaxis al inicio del tratamiento dado que no mostraron un impacto en el período libre de progresión y sobrevida. En el caso de pacientes mayores de 70 años se usa el mismo esquema de QT (se prefiere carboplatino AUC 5) si el estado del paciente lo habilita.

En cuanto al rol de la RT torácica enfermedad diseminada, dos estudios muestran mejoría en la sobrevida en pacientes que obtuvieron respuesta completa en la enfermedad metastásica luego de 3 ciclos de QT.

La mediana de sobrevida en pacientes con recaída tratados con segunda línea de QT es de 4-5 meses. Cuando el intervalo entre el inicio de tratamiento y la recaída es < 3 meses (enfermedad refractaria o resistente) la respuesta a una segunda línea es pobre (< 10%). Si el intervalo es superior a los 3 meses (enfermedad sensible) la tasa de respuesta puede aproximarse al 25%. Si la recaída es superior a 6 meses, se recomienda reinducción con el esquema original. No continuar el tratamiento más allá de dos ciclos de la mejor respuesta debido a la toxicidad acumulativa del tratamiento.

Agentes utilizados en segunda línea: topotecan (oral o endovenoso), taxanos, irinotecan, vinorelbine, gemcitabine y etopósido oral, nivolumab

CPNCG

Se trata de tumores poco diferenciados, de gran citoplasma descubiertos por Travis y reconocidos por la WHO en 1991 como tumores diferentes de otros de células grandes por su diferenciación NEC. Otros tumores de células grandes pueden tener morfología, pero no diferenciación NEC. Otros términos que lo definen: NEC poco diferenciado, CPNPC de alto grado. De pobre pronóstico asociados fuertemente al consumo de tabaco, 3% de los tumores malignos de pulmón

Los pacientes que están fuera de tratamiento quirúrgico en principio se tratan como los CPNPC (Cáncer de Pulmón No Pequeñas Células). La limitada experiencia avala que los regímenes utilizados para CPPC pueden ser una mejor opción en este subgrupo.

Bibliografía

- Pelosi G, Barbareschi M, Cavazza A, Graziano P, Rossi G, Papotti M. Large cell carcinoma of the lung: A tumor in search of an author. A clinically oriented critical reappraisal. *Lung Cancer*. 2015 Mar;87(3):226-231
- Caplin ME, Baudin E, Ferolla P, Filosso P, Garcia-Yuste M, Lim E, Oberg K, Pelosi G, Perren A, Rossi RE, Travis WD; the ENETS consensus conference participants. Pulmonary Neuroendocrine (Carcinoid) Tumors: European Neuroendocrine Tumor Society Expert Consensus and Recommendations for Best Practice for Typical and Atypical Pulmonary Carcinoid. *Ann Oncol*. 2015 Feb 2. pii: mdv041. [Epub ahead of print] Review. PubMed PMID: 25646366
- Detterbeck FC. Clinical presentation and evaluation of neuroendocrine tumors of the lung. *Thorac Surg Clin*. 2014 Aug;24(3):267
- Travis WD. Pathology and diagnosis of neuroendocrine tumors: lung neuroendocrine. *Thorac Surg Clin*. 2014 Aug;24(3):257-66
- Focus on treatment of lung carcinoid tumor. *Onco Targets Ther*. 2013 Oct 25;6:1533-7
- NCCN guidelines 2018: Lung neuroendocrine tumors
- Yao JC, Pavel M, Lombard-Bohas C, Van Cutsem E, Voi M, Brandt U, He W, Chen D,
- Capdevila J, de Vries EGE, Tomassetti P, Hobday T, Pommier R, Öberg K. Everolimus
- for the Treatment of Advanced Pancreatic Neuroendocrine Tumors: Overall Survival
- and Circulating Biomarkers From the Randomized, Phase III RADIANT-3 Study. *J Clin*
- *Oncol*. 2016 Nov 10;34(32):3906-3913. doi: 10.1200/JCO.2016.68.0702
- Gazdar AF, Bunn PA, Minna JD. Small-cell lung cancer: what we know, what we
- need to know and the path forward. *Nat Rev Cancer*. 2017 Nov 10;17(12):765. doi:
- 10.1038/nrc.2017.106

