



Revisión

Diagnóstico y tratamiento de los tumores pulmonares neuroendocrinos



Julio Sánchez de Cos Escuín

Sección de Neumología, Hospital San Pedro de Alcántara, Cáceres, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 7 de enero de 2014

Aceptado el 3 de febrero de 2014

On-line el 28 de marzo de 2014

Palabras clave:

Tumores pulmonares neuroendocrinos

Diagnóstico

Tratamiento

Clasificación

R E S U M E N

Los tumores neuroendocrinos pulmonares (TNP) abarcan un amplio espectro de tumores que incluyen los carcinoides típicos (CT) y atípicos (CA), el carcinoma neuroendocrino de células grandes (CNCG) y el carcinoma microcítico de pulmón (CMP). Aunque ninguna variedad puede considerarse benigna, los CA y CT tienen un potencial metastásico mucho menor, habitualmente se diagnostican en estadios tempranos y la mayoría son subsidiarios de tratamiento quirúrgico. Se dispone de varias pautas de quimioterapia (QT) en caso de recidiva o en estadios avanzados, aunque la evidencia científica es insuficiente. Los CNCG, encuadrados en la clasificación actual junto a los carcinomas de células grandes, tienen rasgos moleculares, conducta biológica y perfil de sensibilidad a la QT que los asemejan más a los CMP. Con frecuencia su diagnóstico anatomopatológico es difícil, pese al uso de técnicas de inmunohistoquímica, y pueden ser necesarias muestras quirúrgicas. Las pruebas diagnósticas a utilizar son similares a las empleadas en otros tumores de pulmón, con algunas diferencias en cuanto al trazador óptimo que se usa en la tomografía de emisión de positrones. La nueva clasificación TNM es de utilidad en la estadificación de estos tumores. El síndrome carcinoide, muy infrecuente en los TNP, puede dar síntomas de difícil control que requieren medicación especial con análogos de la somatostatina y otros fármacos. En general, y con la excepción del CMP, se necesitan nuevos ensayos que den respuesta a numerosos interrogantes sobre el mejor tratamiento a aplicar en cada estirpe y cada estadio.

© 2014 SEPAR. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Diagnosis and Treatment of Neuroendocrine Lung Tumors

A B S T R A C T

Pulmonary neuroendocrine tumors (PNT) encompass a broad spectrum of tumors including typical carcinoid (TC) and atypical (AC) tumors, large-cell neuroendocrine carcinoma (LCNEC) and small-cell lung cancer (SCLC). Although no variety can be considered benign, AC and TC have a much lower metastatic potential, are usually diagnosed in early stages, and most are candidates for surgical treatment. Several chemotherapy (CT) regimens are available in the case of recurrence or in advanced stages, although scientific evidence is insufficient. LCNEC, which is currently classified alongside large-cell carcinomas, have molecular features, biological behavior and CT sensitivity profile closely resembling SCLC. Pathological diagnosis is often difficult, despite the availability of immunohistochemical techniques, and surgical specimens may be necessary. The diagnostic tests used are similar to those used in other lung tumors, with some differences in the optimal tracer in positron emission tomography. The new TNM classification is useful for staging these tumors. Carcinoid syndrome, very rare in PNT, may cause symptoms that are difficult to control and requires special therapy with somatostatin analogs and other drugs. Overall, with the exception of SCLC, new trials are needed to provide a response to the many questions arising with regard to the best treatment in each lineage and each stage.

© 2014 SEPAR. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Keywords:

Pulmonary neuroendocrine tumors

Diagnosis

Treatment

Classification

Introducción

Las células neuroendocrinas derivan de células primitivas pluripotenciales y se caracterizan por la producción de neurotransmisores y carecer de axones o sinapsis. Dan lugar a tumores

Correos electrónicos: juli1949@separ.es, jsdce@ya.com

Tabla 1
Características de los tumores pulmonares neuroendocrinos

	Carcinoide típico	Carcinoide atípico	Carcinoma neuroendocrino de células grandes	Carcinoma microcítico
% de tumores pulmonares primitivos	1-2%	0,1-0,2%	2-3%	15-20%
Grado de diferenciación	Bajo	Intermedio	Alto	Alto
Número de mitosis por campo de 2 mm ²	< 2	2-10	> 10 (media: 70)	>10 (media: 80)
Necrosis	Ausente	Presente. Focal	Extensa	Extensa
Metástasis linfáticas en el diagnóstico	5-15%	40-50%	60-80%	60-80%
Metástasis a distancia en el diagnóstico	3-5%	20-25%	40%	60-70%

en diversos órganos que se clasifican en 3 grupos según la procedencia embrionaria de los mismos en el tracto gastrointestinal: anterior, medio y posterior. Además del pulmón, diversas regiones del aparato digestivo pueden dar origen a este tipo de tumores^{1,2}. Los tumores neuroendocrinos pulmonares (TNP) representan aproximadamente el 25-30% de los cánceres primitivos de pulmón (CP). De todos ellos, el 80% son carcinomas anaplásicos de células pequeñas o microcíticos (CMP), el 12% carcinomas neuroendocrinos de células grandes (CNCG) y el 8% restante, tumores carcinoides, típicos (CT) y atípicos (CA), siendo estos últimos los menos frecuentes³⁻⁵. El pronóstico de estos tumores es muy variable, como se verá más adelante, y aunque algunos, como los CT, tienen buenas expectativas de vida, no se debe emplear el calificativo de «benignos», pues todos tienen potencial metastásico³. Actualmente se clasifican, según el grado de malignidad, en: de bajo grado (CT), de grado intermedio (CA) y de alto grado (CNCG y CMP) (tabla 1). La última clasificación de tumores pulmonares de la Organización Mundial de la Salud, de 2004, incluye además otras entidades, como la hiperplasia difusa de células neuroendocrinas idiopática (HDCNI) y los *tumorlets* (equivalente en castellano a tumores pequeños o tumorcillos)⁶⁻⁸. Estos últimos son acumulaciones de células neuroendocrinas, habitualmente localizadas en las vías aéreas, que rebasan la membrana basal y se asemejan a los carcinoides, aunque su diámetro es <0,5 cm. Suelen ser hallazgos incidentales que no ocasionan síntomas⁷. En cuanto a la HDCNI, aunque su significación e historia natural no se conoce bien, para algunos representa la manifestación más temprana de enfermedad neuroendocrina y la consideran como lesión preneoplásica⁸. Estas lesiones suelen asociarse a lesiones broncopulmonares crónicas, como bronquiectasias y fibrosis, por lo que, en este contexto, se consideran lesiones reactivas. Más raramente aparecen en pulmones previamente normales, en cuyo caso existe la posibilidad de evolucionar hacia tumores carcinoides³.

Con respecto a la clasificación histológica de estos tumores, en la tabla 1 se muestran algunos criterios que permiten definir los diferentes tipos. A menudo es preciso examinar muestras quirúrgicas para establecer el diagnóstico, especialmente con respecto al CNCG. Cuando solo se dispone de pequeñas biopsias, obtenidas por fibrobroncoscopia, el diagnóstico preciso puede ser muy difícil. Además del número de mitosis, la presencia/ausencia de necrosis y la estructura del tumor, diversos marcadores neuroendocrinos detectados mediante inmunohistoquímica, como cromogranina A, sinaptofisina o CD56 y otras alteraciones moleculares pueden facilitar su identificación^{3,7,9}. El CNCG no siempre muestra todos los rasgos que caracterizan a su stirpe, de modo que, si consideramos al grupo de los carcinomas de células grandes en general, hay un variado espectro posible de diferenciación neuroendocrina^{6,7} (tabla 2). Junto a los mencionados marcadores, recientemente se ha indicado la utilidad del marcador de proliferación Ki-67, que puede ayudar a distinguir entre tumores de bajo y alto grado, especialmente en caso de disponer solo de biopsias pequeñas o muestras citológicas^{3,8}. Pese al uso de estas técnicas, el diagnóstico diferencial patológico es a menudo difícil y requiere una cuidadosa evaluación por patólogos experimentados⁸. Estudios recientes indican que el CNCG, debido a su relativa rareza y dificultad diagnóstica, puede estar subestimado, y aunque clínica y morfológicamente con frecuencia imita

al carcinoma de pulmón no microcítico (CPNM) convencional, sus características biológicas y pronósticas son diferentes y, lo que es más importante, su sensibilidad a diversas pautas de quimioterapia (QT) parece ser más próxima a la del CMP⁹.

Presentación clínica y diagnóstico

Los TNP de bajo grado aparecen en edades más tempranas (edad media de 40 a 50 años) que la mayoría de CP, sin clara asociación con el consumo de tabaco o el género, mientras que los de alto grado se diagnostican preferentemente en varones con edad superior a 60 años y la relación con el hábito tabáquico es muy estrecha. Los tumores carcinoides tienen localización central en el 75% de los casos y los síntomas iniciales más frecuentes son tos, hemoptisis, sibilancias, neumonía recurrente o dolor torácico^{2,5}. Los síndromes paraneoplásicos son infrecuentes: el síndrome carcinoide, que se considera característico, es más común en los de localización gastroentérica, mientras que solo se manifiesta clínicamente en el 1-3% de los de origen pulmonar. Otros, como el síndrome de Cushing (1-2% de casos), acromegalia, etc., son aún más infrecuentes. Sin embargo, cuando se realiza una exhaustiva evaluación endocrinológica en los pacientes, pueden encontrarse datos de hipersecreción hasta en el 15%, aunque sin manifestaciones clínicas en la mayoría⁵.

Los carcinoides pulmonares de localización periférica suelen detectarse de modo incidental. Los CNCG y los CMP, debido a su conducta biológica más agresiva y a su mayor propensión a producir metástasis, a menudo se diagnostican en estadios avanzados. EL CMP da lugar con frecuencia a síndromes paraneoplásicos de diversa naturaleza (endocrinos, neuromusculares, hematológicos, etc.), siendo el más común el síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética, que puede presentarse hasta en el 40% de los casos¹⁰.

Diagnóstico y estadificación

Al igual que otros CP más comunes, el punto de partida para la sospecha diagnóstica suele ser la detección de una imagen anómala en la radiografía de tórax. Las demás pruebas de imagen a realizar para delimitar las características anatómicas del tumor y posibles metástasis a distancia, incluyendo tomografía computarizada (TC) de tórax, resonancia magnética, gammagrafías, etc., también son similares, por lo que las guías disponibles sobre diagnóstico y estadificación del CP en general¹¹⁻¹³ son aplicables a estos pacientes. La obtención de muestra se obtiene generalmente a través de fibrobroncoscopia, ya que la mayoría de los tumores son de localización central. En caso de localización periférica, una biopsia o punción transtorácica puede ser la primera opción, aunque ya se ha comentado la posible limitación de las muestras citológicas y biopsias pequeñas para un diagnóstico preciso. Por ello, una vez examinada la muestra, puede ser necesario realizar una segunda prueba para obtener un espécimen mayor.

Con respecto a la estadificación, existen algunos rasgos biológicos específicos de los tumores carcinoides que condicionan la eficacia de pruebas como la tomografía de emisión de positrones (PET). Estos tumores, de lento crecimiento, muestran baja captación de glucosa, por lo que la PET con ¹⁸F-fluorodeoxiglucosa es de escasa

Tabla 2
Rasgos morfológicos y diferenciación neuroendocrina en los carcinomas pulmonares de células grandes

	Morfología neuroendocrina	Rasgos neuroendocrinos mediante inmunohistoquímica o microscopía electrónica.
Carcinoma neuroendocrino de células grandes	Sí	Sí
Carcinoide de células grandes con morfología neuroendocrina	Sí	No
Carcinoma de células grandes con diferenciación neuroendocrina	No	Sí
Carcinoma de células grandes sin rasgos neuroendocrinos	No	No

utilidad, especialmente en los CT². Sin embargo, se han desarrollado nuevos radiofármacos trazadores, como el ¹¹¹In-octreótido o el ⁶⁸Ga-DOTATATE, que, debido a su especial afinidad por los receptores de la somatostatina, habitualmente presentes en los tumores de bajo grado, son de gran utilidad para el diagnóstico y la estadificación⁵. En un reciente estudio se analizó, mediante PET/CT, la utilidad de ambos trazadores, ¹⁸F-fluorodeoxiglucosa y ⁶⁸Ga-DOTATATE, en un grupo de tumores neuroendocrinos de diverso grado. Los autores encontraron una afinidad inversa por ambos radiofármacos para los tumores de bajo y alto grado. Estos últimos mostraban gran avidez por la ¹⁸F-fluorodeoxiglucosa y escasa por el ⁶⁸Ga-DOTATATE, mientras que en los de bajo grado sucedía lo contrario¹⁴. Este radiotrazador, aunque no disponible aún en muchos centros, se considera actualmente de gran valor para planificar la intervención y para detectar recidivas en los carcinoides de bajo grado.

Como se comentará más adelante, la opción terapéutica más común en los TNP de bajo grado es la cirugía, mientras que en los de alto grado esta no es posible en la mayoría de casos, debido a la rápida diseminación del tumor. Sin embargo, en ambos grupos resulta de utilidad la misma clasificación según el grado de extensión anatómica (TNM). La última edición de esta clasificación TNM, además de una mayor precisión, ha mostrado una mayor universalidad, de modo que su valor pronóstico se ha podido comprobar también en los CMP y en los carcinoides¹⁵⁻¹⁸.

Pronóstico

Como ya se ha comentado, el espectro de los TNP abarca una variedad de tumores con importantes diferencias desde el punto de vista anatomopatológico, biológico y clínico. En consecuencia, también hay grandes diferencias en cuanto a las expectativas de vida. Así, los tumores carcinoides se diagnostican en su mayoría en estadios TNM I y II, son susceptibles en su mayoría de tratamiento quirúrgico y más del 90% sobreviven a los 5 años; por el contrario, la mayoría de los CNCG y los CMP se presentan habitualmente en estadios avanzados, son candidatos a tratamiento con QT y radioterapia, y la supervivencia a largo plazo es muy baja (tabla 3)^{2,9,19}.

Con respecto a los carcinoides, 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/ausencia de afectación ganglionar mediastínica y de metástasis a distancia fueron los factores de mayor

influencia pronóstica^{20,21}. Otros autores, dentro del subgrupo de CA, hallaron que un alto índice de mitosis, el tamaño del tumor primario > 3,5 cm y el sexo femenino fueron indicadores independientes de peor pronóstico²².

En cuanto a los CNCG, 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^{5,9}. Si bien la supervivencia entre los pacientes operados varía ampliamente en función del estadio, parece que, a igualdad de estadio, los pacientes con CNCG tienen menos expectativas que los portadores de CPNM⁹. Finalmente, sobre los CMP se conocen desde hace tiempo abundantes estudios sobre índices pronósticos²³. En esta revisión solo mencionaremos la conveniencia de aplicar también aquí la nueva clasificación TNM, aunque siga teniendo todavía valor práctico la simple y tradicional subdivisión en 2 grupos: enfermedad limitada o extendida, según la enfermedad se circunscriba a un hemitórax o se extienda más allá del mismo.

Tratamiento

Si se excluyen los CMP, los TNP representan una pequeña proporción de los cánceres primitivos de pulmón, y los distintos tipos muestran una gran heterogeneidad biológica. Ello explica que no dispongamos de ensayos clínicos suficientes que comparen grupos numerosos y homogéneos de pacientes, por lo que muchas de las pautas terapéuticas que se comentarán a continuación carecen de suficiente evidencia científica. Con la excepción de los CMP, hay pocos estudios aleatorizados que avalen las pautas actualmente en uso. Ello no quiere decir que no haya indicaciones firmes y avaladas por la experiencia, como la cirugía de resección en la mayoría de los tumores carcinoides, generalmente diagnosticados en estadios TNM I y II, dada la excelente supervivencia que depara la resección. Comentaremos a continuación por separado el tratamiento de los diversos grupos de TNP.

Tumores carcinoides

Los CT y CA, de bajo e intermedio grado, respectivamente, son subsidiarios casi siempre de tratamiento quirúrgico, y la mayoría de ellos, en estadios TNM I y II, tienen alta expectativa de vida (tabla 3)^{2,5,20,21}. La lobectomía es el tipo de resección más comúnmente practicada, aunque en tumores centrales pueden realizarse

Tabla 3
Supervivencia de los tumores pulmonares neuroendocrinos

	Supervivencia a 5 años y mediana de supervivencia			
	Estadio I %	Estadio II %	Estadio III %	Estadio IV supervivencia mediana (meses)
Carcinoide típico	99-100	75-96	50-93	
Carcinoide atípico	71-100	33-100	22-50	
Neuroendocrino de células grandes	33	23	8	(9,2-12,6)
	Enfermedad limitada % mediana (meses)			Enfermedad extendida % mediana (meses)
Carcinoma microcítico	20-25 (18-24)			< 10% ^a (10)

^a < 10% a los 2 años.

Tabla 4
Tratamiento de los tumores neuroendocrinos pulmonares

	Estadios I y II	Estadio III	Estadio IV
Carcinoide típico	Cirugía	Cirugía ^a ¿RTT adyuvante?	QT ¿Tratamiento sintomático del síndrome carcinoide?
Carcinoide atípico	Cirugía	Cirugía ^a QT y/o RTT adyuvante	QT ¿Tratamiento sintomático del síndrome carcinoide?
Neuroendocrino de células grandes	Cirugía QT y/o RTT adyuvante	Tratamiento multimodal ^b	QT (pautas basadas en etopósido y derivados del platino)
Carcinoma microcítico	Cirugía ^c QT y RTT concurrente	QT y RTT concurrente	QT

^a Cirugía de resección estándar si se considera resecable.

^b El tratamiento multimodal deberá incluir en estos casos QT y/o RTT. En algunos casos puede añadirse cirugía, aunque no hay recomendaciones fundamentadas (ver texto).

^c Las recomendaciones recientes limitan el uso de cirugía en el CMP a casos con estadio I tras una estadificación minuciosa.

resecciones «en manguito» para conservar parénquima pulmonar^{2,19}. En pacientes ancianos con mala función pulmonar y tumores periféricos las resecciones menores, como la segmentectomía o resección «en cuña», pueden ser la única opción, si bien no se consideran oncológicamente adecuadas por el potencial metastásico de estos tumores, pequeño pero real¹⁹. La tasa de recidiva varía entre el 5 y el 30% y es mayor para los CA y para los que tienen afectación ganglionar mediastínica^{2,19,20}. Por ello, en estos casos se recomienda la aplicación de tratamiento adyuvante con QT y/o radioterapia torácica (RTT), aunque su eficacia no está demostrada^{2,5,19,24}. No hay claras y fundadas recomendaciones sobre la actitud a seguir en caso de resección incompleta, recidiva a distancia o incluso en aquellos raros casos en los que el tumor carcinoide se presenta desde el principio en un estadio lo suficientemente avanzado (TNM IIIB o IV) como para ser considerado irreseccable. Una guía reciente aconseja RTT para los CT con afectación mediastínica y combinación de QT y RTT para los CA²⁵, aunque el grado de evidencia es bajo. La pauta de QT más utilizada se ha basado en derivados del platino y etopósido (similar a la estándar en el CMP), aunque también se han publicado experiencias limitadas con otros fármacos, como estreptozotocina, doxorubicina junto a 5-fluorouracilo, temozolamida o everolimus^{5,25,26}. La tasa de respuestas favorables obtenidas (la mayoría, remisiones parciales) no superó el 20-30% en las mejores series^{4,5,19,26}.

Con respecto al tratamiento sintomático del síndrome carcinoide, se han empleado análogos de la somatostatina, como el octreótido o derivados similares (lanreótido) por sus efectos antiseoretos. Se usan por vía intramuscular y han mostrado moderada eficacia en el control de síntomas, aunque no carecen de efectos adversos^{1,2,5}. En pacientes con tumores neuroendocrinos del tracto gastrointestinal avanzados y sintomáticos, un reciente ensayo aleatorizado demostró mejores resultados con la combinación de octreótido y everolimus (fármaco inhibidor de vías metabólicas implicadas en la patogénesis de estos tumores, como la m-TOR) que con octreótido aislado²⁷. También se ha ensayado el interferón-alfa²⁸ y combinaciones de interferón con el antiangiogénico bevacizumab²⁹. Sin embargo, dada la escasa experiencia disponible, atribuible a la rareza del cuadro, y el hecho de que estas pautas no carecen de efectos adversos, parece aconsejable remitir los pacientes potencialmente candidatos a centros especializados en dicho tratamiento⁵.

Carcinoma neuroendocrino de células grandes

Como se comentó más arriba, el CNCG comparte algunos rasgos morfológicos con otras estirpes y a menudo es difícil de identificar, especialmente cuando solo se dispone de muestras pequeñas de biopsia. Aunque el CNCG está clasificado dentro del grupo de los carcinomas de células grandes no microcíticos, su perfil molecular y su

conducta biológica lo asemejan más al CMP^{9,30}. En cualquier caso, para los estadios TNM I y II, la cirugía es considerada el tratamiento estándar^{2,5,31}. Sin embargo, la pobre supervivencia a largo plazo (entre el 27 y el 67% a los 5 años para los operados en estadio I³¹) sugiere la conveniencia de tratamiento adyuvante multimodal con QT y/o RTT. 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 CMP^{9,31}. Un estudio japonés prospectivo parece confirmar estos resultados, al observar disminución de la tasa de recurrencias y elevada supervivencia a 5 años en los que recibieron tratamiento adyuvante³¹.

Dado que el CNCG se presenta la mayoría de 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 CP, 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 CPNM^{9,32-34}. Un reciente ensayo fase II observó una tasa de remisiones parciales de 46,7% con una pauta de irinotecán y cisplatino³⁵, porcentaje muy similar al 50-60% referido en estudios previos³²⁻³⁴. Estos datos recientes sugieren que los CNCG son sensibles a los mismos agentes que se emplean en el CMP, aunque la tasa de respuestas es algo inferior en los primeros. Por último, aunque se desconoce la frecuencia de mutaciones del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) en estos tumores, su determinación podría ser de utilidad terapéutica, como se observó en un caso de CNCG con mutación positiva y excelente respuesta al gefitinib³⁶.

En la tabla 4 se presenta un esquema simplificado de las opciones terapéuticas.

En lo que respecta al CMP, mucho más frecuente, se dispone de numerosas guías terapéuticas basadas en amplios ensayos aleatorizados^{25,37}. Actualmente la cirugía se considerada reservada para una mínima proporción de casos, que se presentan con aceptable estado general y en estadio I tras una evaluación minuciosa orientada a descartar posibles metástasis ocultas (menos del 3% del total de CMP)³⁷. En el resto de pacientes con enfermedad limitada al tórax (EL), el tratamiento de elección se basa en la combinación concurrente de QT y RTT (tabla 4). Se aconseja aplicar la radioterapia precozmente (desde el primero o segundo ciclo) y en modalidad hiperfraccionada (2 veces al día) y administrar QT basada en algún derivado del platino más etopósido, cada 21 días y durante 4-6 ciclos en total. En caso de enfermedad extendida (metástasis pulmonares contralaterales y/o extratorácicas) (EE), se dará QT basada en etopósido asociado a platino o irinotecán. La irradiación craneal profiláctica en caso de respuesta objetiva, completa o parcial, se considera indicada hoy tanto en caso de EL como

EE^{25,37}, debido a la elevada frecuencia de recidivas en el sistema nervioso central. Finalmente, y en lo que respecta a las nuevas terapias dirigidas o específicas anti-diana, ninguna de las ensayadas ha mostrado eficacia en esta variedad de CP³⁷.

Puesto que los TNP, con excepción de los CMP, representan una exigua proporción dentro del conjunto de los CP, abarcan subtipos con rasgos biológicos muy diferentes y a menudo son difíciles de tipificar histológicamente, es explicable que no dispongamos de evidencia científica suficiente en la que basar las recomendaciones terapéuticas. Para conseguir este objetivo, como ya se propuso en reuniones de la IASLC⁹, será de especial importancia la colaboración internacional de los diferentes registros existentes, lo que podría permitir llevar a cabo ensayos clínicos con número suficiente de pacientes.

Financiación

No existen fuentes de financiación en relación con este trabajo.

Conflicto de intereses

No existen conflictos de intereses en relación con este trabajo.

Bibliografía

- Kulke MH, Mayer RJ. Carcinoids tumors. *N Eng J Med*. 1999;340:858–68.
- Kosmidis PA. The spectrum of carcinoids tumors. En: Pass HI, Carbone DP, Johnson DH, Minna DH, Turrisi AT, editores. *Lung Cancer. Principles and Practice*. Filadelfia: Lippincott, Williams and Wilkins; 2010. p. 971–9.
- Rekhtman N. Neuroendocrine tumors of the lung. An update. *Arch Pathol Lab Med*. 2010;134:1628–38.
- Gridelli C, Rossi A, Airoma G, Bianco R, Costanzo R, Daniele B, et al. Treatment of pulmonary neuroendocrine tumors: State of the art and future developments. *Cancer Treat Rev*. 2013;39:466–72.
- Lim E, Goldstraw P, Nicholson AG, Travis WD, Jett JR, Ferolla P, et al. Proceedings of the IASLC International workshop on advances in pulmonary neuroendocrine tumors 2007. *J Thorac Oncol*. 2008;3:1194–201.
- Travis WD, Brambilla E, Muller-Hermelink HK, Harris CC. *Pathology & Genetics. Tumors of the lung, pleura, thymus and heart*. Lyon, France: IARC Press - World Health Organization Classification of Tumors; 2004.
- Ferolla P, Daddi N, Urbani M, Semeraro A, Ribacchi R, Giovenali P, et al. Tumors, multicentric carcinoids, lymph-nodal metastases, and long-term behavior in bronchial carcinoids. *J Thorac Oncol*. 2009;4:383–7.
- Travis WD. Advances in neuroendocrine lung tumors. *Ann Oncol* 2010. 2010; Suppl 7:vii65–71.
- Rossi G, Cavazza A, Marchioni A, Longo L, Migaldi M, Sartori G, et al. Role of chemotherapy and the receptor tyrosine kinases KIT, PDGFRA, PDGFRB and Met in large-cell neuroendocrine carcinoma of the lung. *J Clin Oncol*. 2005;23:8874–85.
- Masters GA. Clinical presentation of small cell lung cancer. En: Pass HI, Carbone DP, Johnson DH, Minna DH, Turrisi AT, editores. *Lung Cancer. Principles and Practice*. Philadelphia: Lippincott, Williams and Wilkins; 2010. p. 341–51.
- De Leyn P, Didier L, Van Schill PE, Rami-Porta, Passlick B, Zielinski M, et al. ESTS guidelines for preoperative lymph node staging for non-small cell lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2007;32:1–8.
- Sánchez de Cos J, Hernández J, Jiménez M, Padrones S, Rossell A, Rami-Porta R. Normativa SEPAR sobre estadificación del cáncer de pulmón. *Arch Bronconeumol*. 2011;47:454–65.
- Lim E, Baldwin D, Beckles M, Duffy J, Entwisle J, Faivre-Finn C, et al. Guidelines on the radical management of patients with lung cancer. *Thorax*. 2011;65 Suppl III:1–27.
- Kayani I, Conry BG, Groves AM, Win T, Dickson J, Caplin M, et al. A comparison of ⁶⁸Ga-DOTATATE and ¹⁸F-FDG PET/CT in pulmonary neuroendocrine tumors. *J Nucl Med*. 2009;50:1927–32.
- Shepherd FA, Crowley J, van Houtte P, Postmus PE, Carney D, Chansky K, et al. The International Association for the Study of Lung Cancer staging project: Proposals regarding the clinical staging of small cell lung cancer in the forthcoming (seventh) edition of the tumor, node, metastasis classification for lung cancer. *J Thorac Oncol*. 2007;2:1067–77.
- Travis WD, Giroux DJ, Chansky K, Crowley J, Asamura H, Brambilla E, et al. The IASLC Lung Cancer Staging project: Proposals for the inclusion of bronchopulmonary carcinoid tumors in the forthcoming (seventh) edition of the TNM Classification for lung cancer. *J Thorac Oncol*. 2008;3:1213–23.
- Ignatius Ou S-H, Zell JA. The applicability of the proposed IASLC staging revisions to small cell lung cancer (SCLC) with comparison to the current UICC 6th edition. *J Thorac Oncol*. 2009;4:300–10.
- Vallières E, Shepherd FA, Crowley J, van Houtte P, Postmus P, Carney D, et al., The IASLC lung cancer staging project. Proposals regarding the relevance of TNM in the pathologic staging of small cell lung cancer in the forthcoming (seventh) edition of the TNM classification for lung cancer. *J Thorac Oncol*. 2009;4:1049–59.
- Filosso PL, Oliaro A, Ruffini E, Bora G, Lyberis P, Asioli F, et al. Outcome and prognostic factors in bronchial carcinoids. A single center experience. *J Thorac Oncol*. 2013;8:1282–8.
- García-Yuste M, Matilla JM, Álvarez-Gago T, Duque JL, Heras F, Cerezal, et al. Prognostic factors in neuroendocrine lung tumors: A Spanish multicenter study. *Ann Thorac Surg*. 2000;70:258–63.
- García-Yuste M, Matilla JM, Cueto A, Rodríguez Paniagua JM, Ramos G, Cañizares MA, et al. Typical and atypical carcinoid tumours: Analysis of the experience of the Spanish Multi-centric Study of Neuroendocrine Tumours of the Lung. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2007;31:192–7.
- Beasley MB, Thunnissen FB, Brambilla E, Hasleton P, Steele R, Hammar SP, et al. Pulmonary atypical carcinoids: Predictors of survival in 106 cases. *Hum Pathol*. 2000;31:1255–65.
- Sculier J-P, Chansky K, Crowley JJ, van Meerbeeck J, Goldstraw P, International Staging Committee and Participating Institutions. The impact of additional prognostic factors on survival and their relationship with the anatomical extent of disease expressed by the 6th edition of the TNM classification of malignant tumors and the proposals for the 7th edition. *J Thorac Oncol*. 2008;3:457–66.
- Thomas JR, Tazelaar HD, Jett JR. Typical and atypical pulmonary carcinoids: Outcome in patients presenting with regional lymph node involvement. *Chest*. 2001;119:1143–50.
- National Cancer Comprehensive Center – Clinical practice guidelines in Oncology – Small cell lung cancer. Version 2.2013 [consultado 12 Ago 2013]. Disponible en: <http://www.nccn.org>
- Wirtz LJ, Carter MR, Jänne PA, Johnson BE. Outcome of patients with pulmonary carcinoid tumors receiving chemotherapy or chemoradiotherapy. *Lung Cancer*. 2004;44:213–20.
- Pavel E, Hainsworth J, Baudin E, Peeters M, Hörsch D, Winkler RE, et al. Everolimus plus octreotide long-acting repeatable for the treatment of advanced neuroendocrine tumours associated with carcinoid syndrome (RADIANT-2): A randomised, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet*. 2011;378:2005–12.
- Kölby L, Persson G, Franzén S, Ahrén B. Randomized clinical trial of the effect of interferon α on survival in patients with disseminated midgut carcinoid tumours. *Br J Surg*. 2003;90:687–93.
- Yao JC, Phan A, Hoff PM, Chen HX, Chusilp C, Yeung S-C, et al. Targeting vascular endothelial growth factor in advanced carcinoid tumor: A random assignment phase II study of depot octreotide with bevacizumab and pegylated interferon alfa-2 beta. *J Clin Oncol*. 2008;26:1316–23.
- Hirsch FR, Spreafico A, Novello S, Wood MD, Simms L, Papotti M. The prognostic and predictive role of histology in advanced non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol*. 2008;3:1468–81.
- Iyoda A, Hiroshima K, Moriya Y, Iwatake Y, Takiguchi Y, Uno T, et al. Postoperative recurrence and the role of adjuvant chemotherapy in patients with pulmonary large cell carcinoma. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2009;138:446–53.
- Yamakazi S, Sekine I, Matsuno Y, Takei H, Yamamoto N, Kunitoh H, et al. Clinical responses of large cell neuroendocrine carcinoma of the lung to cisplatin-based chemotherapy. *Lung Cancer*. 2005;49:217–23.
- Shimada Y, Niho S, Ishii G, Hishida T, Yoshida J, Nishimura M, et al. Clinical features of unresectable high-grade lung neuroendocrine carcinoma diagnosed using biopsy specimens. *Lung Cancer*. 2012;75:368–73.
- Sun JM, Ahn MJ, Ahn JS, Um SW, Kim H, Kim H-K, et al. Chemotherapy for pulmonary large-cell neuroendocrine carcinoma: Similar to that for small cell lung cancer or non-small cell lung cancer? *Lung Cancer*. 2012;77:365–70.
- Niho S, Kenmotsu H, Sekine I, Ishii G, Ishikawa Y, Noguchi M, et al. Combination chemotherapy with irinotecan and cisplatin for large-cell neuroendocrine carcinoma of the lung. A multicenter phase II study. *J Thorac Oncol*. 2013;10:980–4.
- De Pas TM, Giovannini M, Manzotti M, Trifiro G, Toffalorio F, Catania Ch, et al. Large-cell neuroendocrine carcinoma of the lung harboring EGFR mutation and responding to gefitinib. *J Clin Oncol*. 2011;29:819–22.
- Jett JR, Schild SE, Kesler KA, Kalemkerian GP. Treatment of small cell lung cancer diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2013;143 5 Suppl:e400S–1900S.