

**TUMORES PULMONARES NEUROENDOCRINOS:
CARCINOIDE TÍPICO Y ATÍPICO, CARCINOMA
NEUROENDOCRINO DE CÉLULA GRANDE Y
CARCINOMA DE CÉLULAS PEQUEÑAS**

**García-Yuste M.
Matilla JM.
Heras F.
Arévalo A.**



INTRODUCCIÓN

Los tumores pulmonares neuroendocrinos constituyen una enfermedad representada por un amplio espectro de entidades patológicas. En un extremo se sitúan los carcinoides típicos, tumores con baja incidencia de metástasis y excelente pronóstico siguiendo a la resección quirúrgica. En el otro, los carcinomas neuroendocrinos de células pequeñas que metastatizan precozmente y en los que el tratamiento quirúrgico, aun con ayuda de otros tratamientos oncológicos, es raramente curativo y se sigue de escasa supervivencia. Grados intermedios de diferenciación histológica y comportamiento definen las características de las otras entidades de este espectro. Morfología e histología y/o posibilidad de demostración del carácter neurosecretor de sus células constituyen las manifestaciones de la diferenciación neuroendocrina en estos tumores. Esta puede ser identificada por técnicas inmunohistoquímicas utilizando anticuerpos contra sus productos de secreción (GSH y ACTH), la matriz de los gránulos (sinaptofisina y cromogranina), partes estructurales como neurofilamentos (PGP 9.5, N-CAM) y citoplasma (neuron enolosa específica (NSE))¹. Un marcador inmunohistoquímico de detección de la proteína específica del retículo endoplásmico (NSP) ha sido también descrito². En conjunto, la cromogranina A y la sinaptofisina son las que muestran mejor correlación con la diferenciación neuroendocrina. En los carcinomas de células pequeñas, N-CAM es frecuentemente detectada, pero sus niveles son muy bajos o indetectables en las neoplasias neuroendocrinas mejor diferenciadas³. La NSE puede ser detectada tanto en carcinomas de células pequeñas, como en otros sin evidencia histológica de este tipo de células.

En base a los hechos expuestos y en razón de controversias clínicas y pronósticas, distintos esquemas han sido aceptados para la clasificación de estas neoplasias. En 1982 la Organización Nacional de la Salud (OMS)⁴ realizó una clasificación que fue ampliamente aceptada, dividiendo a estos tumores en carcinoides típicos, carcinoides atípicos, carcinomas de célula pequeña de tipo intermedio, carcinoma oat-cell, y carcinoma combinado de células pequeñas con epidermoide o adenocarcinoma. En 1983, Gould⁵ modificó la nomenclatura y estableció una gradación en la familia de los tumores neuroendocrinos que comienza con el carcinoide típico, continua con el carcinoma neuroendocrino bien diferenciado (carcinoides atípicos), el carcinoma neuroendocrino de tipo intermedio (tipo intermedio de carcinoma de células pequeñas), el carcinoma de células pequeñas (oat-cell), y el carcinoma neuroendocrino de células pequeñas de tipo combinado. La clasificación de Paladugu⁶ (carcinomas de células de Kulchitsky I,II,III) de 1985 es muy semejante a la anterior y no aporta ventajas clínicas esenciales sobre ella. Travis⁷ estableció, en 1991, cinco categorías: carcinoide típico, carcinoide atípico (carcinoma neuroendocrino bien diferenciado), carcinoma neuroendocrino de células grandes (en correspondencia con

los carcinomas de célula pequeña de tipo intermedio), carcinoma de células pequeñas, y añadió una quinta categoría, la del carcinoma de células pequeñas con hallazgos neuroendocrinos, definiéndolos como aquellos sin patrón histológico neuroendocrino manifiesto pero con diferenciación neuroendocrina oculta, demostrable mediante técnicas inmunohistoquímicas. En 1997 Dresler⁸ acorde con la clasificación de Travis, propuso complementariamente la siguiente nomenclatura: carcinomas neuroendocrinos tipo I (carcinoides típicos), tipo II (carcinoides atípicos), tipo III de célula grande (neuroendocrino de célula grande), tipo III de célula pequeña (neuroendocrino de célula pequeña), y carcinoma de célula grande sin patrón neuroendocrino visible y con diferenciación neuroendocrina oculta (Figura 1).

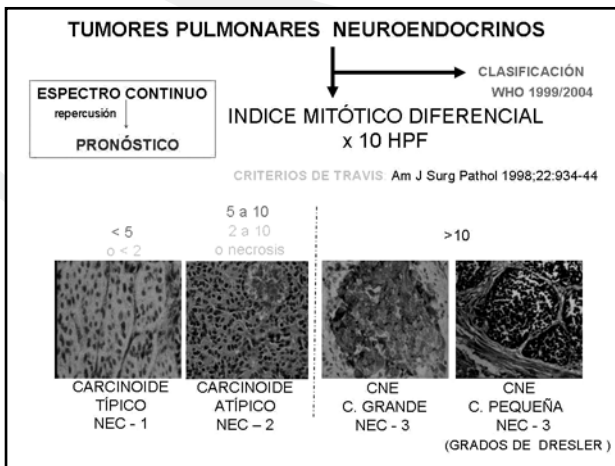


Figura 1. Clasificación de los tumores pulmonares neuroendocrinos.

La inicial clasificación de estos tumores establecida en 1982 por la Organización Mundial de la Salud (OMS)⁹ ha sido modificada en distintas ocasiones. Como consecuencia de controversias clínicas y pronósticas, nuevos criterios histológicos propuestos por Travis para diferenciar carcinoides típicos de atípicos¹⁰ han sido considerados por la clasificación de los tumores pulmonares de la WHO y la Asociación para el Estudio del Cáncer de Pulmón (IASLC) 1999. La clasificación histopatológica revisada en 1999¹¹, se ha visto complementada con las descripciones de las anomalías fenotípicas, moleculares y genéticas en 2004¹². Teniendo en cuenta estos hechos, en el momento actual, la investigación de estos procesos patológicos se centra en las causas de su diferenciación específica, comportamiento y posibilidades terapéuticas.

TUMORES CARCINOIDES PULMONARES

Los tumores carcinoides bronquiales representan del 2 a 3% de las neoplasias pulmonares. El término carcinoide fue sugerido en 1907 por Oberndorfer para definir los tumores epiteliales del intestino delgado con un comportamiento focal maligno y con posibilidad de producir metástasis. Durante la década de los años 30 Kramer describió la existencia de tumores epiteliales en el árbol bronquial que eran similares de un punto de vista histológico, y junto con el cilindroma fueron definidos como adenomas bronquiales, debido a su carácter epitelial y su pronóstico relativamente favorable. En 1944, Engelbreth-Holm estableció un subgrupo de los tumores carcinoides designado como carcinoides atípicos en vista de su comportamiento más agresivo. La primera distinción entre carcinoides típicos y atípicos con criterios histológicos fue realizada por Arrigoni en 1972. Estos criterios fueron aceptados en 1982 por la OMS⁹ y han sido modificados en diferentes ocasiones. Como consecuencia de las controversias clínicas y de pronóstico, Travis ha propuesto nuevos criterios histológicos para separar los carcinoides típicos y atípicos¹⁰ aceptados tanto por la OMS y la Asociación Internacional para el Estudio de Cáncer Pulmonar (IASLC) en la clasificación de 1999 de los tumores pulmonares¹¹. La 7ª edición de la clasificación TNM del carcinoma broncogénico incluye a los tumores carcinoides pulmonares¹⁷.

HISTOLOGÍA

Carcinoide típico

De los tumores neuroendocrinos, el carcinoide típico es el de comportamiento menos agresivo. Rara vez ocurre cuando es quirúrgicamente resecado de modo completo, y la afectación tumoral ganglionar y diseminación a distancia son poco frecuentes. No obstante, no debe hablarse de ellos como de una neoplasia benigna sino como de procesos tumorales epiteliales de baja malignidad. Desde el punto de vista histológico muestran un patrón neuroendocrino característico, con organización arquitectural y estroma manifiestos y patrón de crecimiento muy regular. La necrosis e infiltración del estroma y vasos están ausentes. Las células muestran mínimo empalmeamiento, las mitosis son muy raras, máximo 2 por cada 10 campos, y la relación núcleo/ citoplasma es baja.

Carcinoide atípico

El carcinoide atípico, ocupa en el espectro de los tumores pulmonares neuroendocrinos un grado intermedio entre los carcinoides típicos y los carcinomas neuroendocrinos de células grandes y pequeñas. Su capacidad para producir metástasis a distancia en el seguimiento alcanza el 18,8% de los pacientes, frente al 2,6% de los pacientes afectados de un carcinoide típico¹⁸. El patrón histológico neuroendocrino es también manifiesto en estos tumores, pero distintos hallazgos hacen patente su menor diferenciación histológica. Su organización arquitectural, aun cuando concreta, es más atenuada que en los carcinoides típicos y su patrón de crecimiento menos regular. A semejanza de los carcinoides típicos, el estroma es manifiesto, pero puede existir necrosis en tabiques y centros y ser observadas más de 2 mitosis por cada 10 campos.

CLÍNICA Y DIAGNÓSTICO

Sintomatología Clínica

Las características demográficas de estos pacientes presentan alguna variación con respecto a los carcinomas neuroendocrinos de células grandes y pequeñas. En nuestra experiencia, una década de vida separa a los pacientes afectados de un carcinoide típico o atípico, siendo su edad significativamente menor que la de los pacientes afectados de un carcinoma neuroendocrino de células grandes o pequeñas^{19,20}. La concordancia de estos hechos con los observados por otros autores⁸ corrobora el incremento de la edad del paciente con la degradación del tumor.



En relación con el sexo, el carcinóide típico afecta a mujeres con una frecuencia significativa-mente superior que el carcinóide atípico. Dicha frecuencia resulta significativamente menor en los tumores con mayor grado de agresividad, los carcinomas neuroendocrinos de células grandes y pequeñas. De acuerdo con otros autores^{21,22}, este hecho permite establecer la existencia de una mayor incidencia de tumores neuroendocrinos de un nivel más alto de malignidad en el sexo masculino.

La sintomatología de los tumores carcinoides bronquiales se halla relacionada con la localización del tumor, la existencia o no de metástasis y la posible presencia de síndromes paraneoplásicos.

Los tumores carcinoides de localización periférica son casi siempre asintomáticos, descubriéndose en un alto porcentaje en el curso de un estudio radiológico. En los de localización central, la clínica se relaciona con la ocupación y/o la obstrucción bronquial con síntomas como tos, hemoptisis, fiebre, dolor torácico y disnea, siendo más rara su presentación en forma de mero hallazgo radiológico; síntomas catalogados frecuentemente como inespecíficos, ocasionando a veces un retraso en el diagnóstico. La tos es en principio seca, quintosa, pertinaz, a veces acompañada de molestias torácicas. La expectoración hemoptoica, presente hasta en un 50% de los casos, es generalmente repetitiva y, en algunas ocasiones, en razón de la vascularización tumoral, de cierta abundancia. La obstrucción bronquial puede ocasionar la aparición de una neumopatía aguda obstructiva; su lenta resolución y recidiva en la misma localización pueden hacer sospechar este diagnóstico. En ocasiones, la sintomatología se corresponde con cuadros de bronquitis crónica de recrudescencia invernal, episodios infecciosos broncopulmonares agudos o subagudos mal definidos. La disnea puede ser un síntoma revelador de la obstrucción de un gran bronquio, pudiendo ocasionar su obstrucción incompleta la aparición de un cuadro asmático o pseudoasmático consecuencia, a veces, de la producción de neuropéptidos por el tumor.

La sintomatología neuroendocrina, representada fundamentalmente por la aparición de un síndrome carcinóide, afecta del 2 al 5% de los pacientes⁶. La elaboración de múltiples hormonas peptídicas y no amínicas explica la posible presentación de otras alteraciones endocrinas: acromegalia, síndrome de Cushing²³ e hiperinsulinismo. Aunque raro, el síndrome de Cushing es el más frecuente; ligado a la producción de ACTH-like, es posible lograr la remisión clínica del síndrome con el tratamiento correcto del tumor. En nuestra experiencia, hemos constatado la presencia de síndromes paraneoplásicos en 16 casos de 569 carcinoides típicos (2,81%): 5 casos de síndrome carcinóide, 3 de acromegalia y 8 de síndrome de Cushing; y en 4 de 92 pacientes afectados de un carcinóide atípico (4,32%) también se observó este tipo de sintomatología: 2 afectados de síndrome de Cushing, 1 afecto de un síndrome carcinóide y 1 de acromegalia²⁴.

DIAGNÓSTICO

Diagnóstico de sospecha

El examen radiológico es sin duda útil pero dista mucho de ser específico, pues las manifestaciones radiológicas dependen, en gran medida, de la localización del tumor. En los tumores centrales, la obstrucción bronquial condiciona la frecuente aparición de atelectasia y/o condensación en el territorio anatómico pulmonar dependiente del bronquio afecto. Cuando no se acompañan de obstrucción bronquial, generalmente se manifiestan como masas densas de tejidos blandos con límites más o menos precisos en razón de su potencial maligno. Por la misma razón, pueden acompañarse de aumento del tamaño hiliar o de ensanchamiento mediastínico. Los tumores periféricos se revelan habitualmente en el examen radiológico como nódulos solitarios o masas intraparenquimatosas.

La utilidad en estos tumores de la tomografía axial computerizada (TAC) viene definida por su capacidad para precisar la extensión intra y extraluminal del tumor y la afectación hiliar y/o mediastínica²⁵. La TAC puede mostrar las características del componente intra y extraluminal del tumor, proporcionar una guía de situación para la realización de la broncoscopia en el caso de las lesiones centrales, o para el de la biopsia percutánea en el caso de los tumores periféricos. Asimismo, permite la realización de la estadificación tumoral quirúrgica; desde el año 2008 los tumores carcinoides han sido incluidos en la clasificación TNM de la IASLC¹⁷. Las imágenes obtenidas mediante la TAC y la resonancia magnética (RM) son equivalentes en la detección y el estudio del componente parenquimatoso de los tumores pulmonares. No obstante, las imágenes de RM permiten una mejor definición que las imágenes de TAC en la detección de la invasión vascular en caso de afectación hiliar o mediastínica.

Diagnóstico de confirmación

En los tumores carcinoides, debido a su escasa descamación intraluminal, la citología del esputo resulta mucho menos útil en la investigación diagnóstica preoperatoria que en los carcinomas neuroendocrinos de células grandes y pequeñas.

En los tumores de localización central, el reconocimiento de su naturaleza histológica radica habitualmente en la broncoscopia. Esta permite ver los carcinoides como tumores bien circunscritos, con aspecto de mamelón polipoide o sésil, que afectan, sobre todo, a los tejidos subepiteliales de los bronquios proximales, exhibiendo habitualmente la mucosa intacta. La mayor parte del tumor suele encontrarse debajo de esta superficie, causando su componente endobronquial obstrucción parcial o completa. La necrosis y la ulceración son raras y, cuando existen, pueden originar una hemorragia importante en razón a la rica vascularización tumoral²⁶. La biopsia debe ser amplia y profunda, y puede ser motivo de hemoptisis por las razones ya comentadas. En el caso de los tumores periféricos, la TAC ha supuesto una ayuda importante cuando la biopsia por punción

transparietal se juzga necesaria para determinar la naturaleza del tumor. No obstante, en formaciones nodulares periféricas sin diagnóstico histológico confirmado mediante el empleo de estas técnicas, la indicación de videotoracoscopia versus toracotomía diagnóstica puede estar justificada.

Diagnóstico de extensión

Afectación ganglionar mediastínica

Como en el resto de los carcinomas broncogénicos, en los tumores carcinoides la afectación ganglionar constituye un factor con un alto valor pronóstico y su incidencia viene marcada por el tipo histológico. El análisis de este factor pronóstico en un número elevado de casos reafirma este hecho²⁷. En los pacientes analizados por el Estudio Multicéntrico Español de los Tumores Pulmonares Neuroendocrinos (EMETNE SEPAR) existen diferencias entre los pacientes recogidos en el análisis retrospectivo y los del prospectivo (en todos los pacientes intervenidos fue realizado al menos un muestreo ganglionar si no una disección ganglionar mediastínica). En los pacientes pertenecientes al estudio prospectivo fue observado un incremento notable de la afectación ganglionar tanto en los carcinoides típicos (desde el 4 al 9,5%) como en los atípicos (del 23,26 al 34,85%); adicionalmente la proporción de afectación N2/N1 fue significativamente más alta que la encontrada en el grupo retrospectivo²⁸. Hay pocos estudios que hayan analizado en profundidad las razones de la repercusión de la presencia de afectación ganglionar en el pronóstico de los carcinoides bronquiales^{29,30}. Como afirma Cardillo, puede ser debido a que la mayoría de los autores no realizan habitualmente una linfadenectomía mediastínica radical²⁹.

No solo la afectación ganglionar es diferente entre carcinoides típicos y atípicos. La mayoría de los pacientes afectados de un carcinóide típico que presentaron metástasis (88,9%) o recurrencia local en el seguimiento se encontraban en el estadio I, y más del 55% de ellos están vivos tras el tratamiento. Sin embargo entre los carcinoides atípicos con esta evolución, el 66,6% tenían afectación ganglionar, y el 80% de ellos murieron a causa de la recurrencia de la enfermedad, tanto local como a distancia²⁴.

De acuerdo con estos hechos, es necesaria la valoración preoperatoria, mediante la TAC, de la presencia de afectación ganglionar. Cuando ésta se hace patente, la confirmación histológica preoperatoria de la presencia o ausencia de esta afectación mediante mediastinoscopia y tomografía de emisión de positrones (PET), resulta absolutamente necesaria.

En caso de sospecha, es preciso investigar la presencia de metástasis a distancia en estos tumores mediante el uso de diferentes técnicas de imagen: ecografía, TAC, RM, gammagrafía ósea, gammagrafía con octreótido y PET.

La aportación de la medicina nuclear al diagnóstico se basa en el conocimiento del origen neuroendocrino de estos tumores. En 1984, Fischer³¹ demostró que el tumor carcinóide captaba la meta-yodobencilguanidina (MBIG). La gammagrafía con MBIG tiene la ventaja de su alta especificidad, pudiendo encontrarse falsos positivos en razón de la existencia de otros tumores de origen neuroectodérmico, como feocromocitomas, neuroblastomas y carcinomas medulares de tiroides. Estos tumores son poco frecuentes y pueden ser diferenciados fácilmente de los carcinoides pulmonares en base a su localización y características clínicas. El

¹¹¹In-octreótido ha sido también utilizado para el diagnóstico de estos tumores. Su capacidad diagnóstica no es totalmente satisfactoria, los porcentajes de detección de la lesión no superan el 75%^{32,33}. Sin embargo, pese a



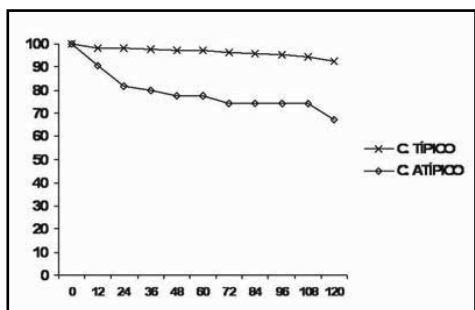


Figura 2. Probabilidad de supervivencia a 5 y 10 años en carcinoides típicos y atípicos.

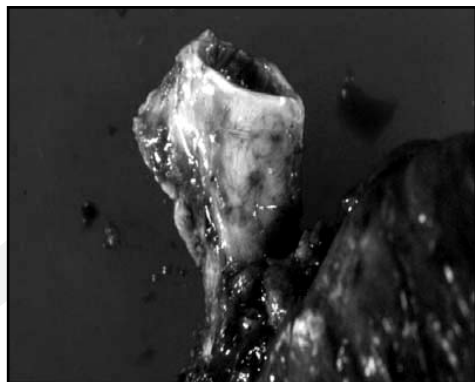


Figura 3. Tumor carcinoide en bronquio lóbulo superior izquierdo: resección broncoplástica.



Figura 4. Tumor carcinoide en bronquio principal. Desobstrucción bronquial con YAG-láser.

las limitaciones de esta técnica en la estadificación y la predicción de la respuesta terapéutica en estos tumores, el In-octreótido puede ser capaz de identificar a los pacientes susceptibles de beneficiarse del tratamiento con octreótido y/o quimioterapia, suponiendo una medida aceptable para la reestadificación tumoral y el seguimiento¹⁸.

TRATAMIENTO

La consideración, durante mucho tiempo, de una malignidad mas atenuada tanto en los carcinoides típicos como atípicos, ha suscitado y puesto de manifiesto algunas controversias cuando se plantea una intervención quirúrgica.

La cirugía es claramente aceptada como un tratamiento eficaz para los tumores carcinoides, pero también es cierto que ha existido cierta controversia en relación con la extensión de la resección quirúrgica. Algunos autores han puesto el acento en la potencial malignidad del carcinoide bronquial y propuesto una resección extensa y radical³⁴. Otros, por el contrario, han considerado que la potencial malignidad de los tumores carcinoides ha sido exagerada y han señalado la posibilidad de utilizar procedimientos quirúrgicos más conservadores del parénquima pulmonar³⁵. En este sentido, y considerando determinadas condiciones, la mayoría de los autores han preconizado frente a la neumonectomía para el carcinoide broncopulmonar procedimientos quirúrgicos conservadores, como la lobectomía broncoplástica en manguito. Generalmente en los carcinoides típicos, esta actitud conservadora del parénquima distal puede adoptarse salvo en aquellos casos en los que el desarrollo de lesiones distales irreversibles (bronquiectasias, patrón destructivo, neumonitis obstructiva, etc.)³⁴, convierte en inadecuado este tipo de planteamiento. En los carcinoides atípicos, y en razón de su más agresivo comportamiento, el carácter reglado de la exéresis de la unidad pulmonar afecta, mayoritariamente lobar, se hace prácticamente siempre necesario.

Los carcinoides típicos periféricos, han sido tratados quirúrgicamente, en ocasiones, mediante la práctica de una amplia resección en cuña o una resección segmentaria. No obstante, hoy existe la aceptación general de la obtención de mejores resultados después de operaciones como la lobectomía¹⁹. En los tumores carcinoides periféricos atípicos, las normas de tratamiento del carcinoma broncopulmonar deben ser siempre cumplidas, y el procedimiento quirúrgico deberá corresponderse siempre con el de una resección reglada y completa. Tanto en carcinoides típicos como atípicos,

y con independencia de su localización central o periférica, se debe practicar siempre una disección ganglionar mediastínica reglada. Este procedimiento permitirá individualizar los casos con un pronóstico peor, realizar un tratamiento quirúrgico más completo, racionalizar las posibilidades de un tratamiento oncológico adyuvante e incrementar las supervivencia²⁴ (Figura 2).

El tipo de operación en los tumores carcinoides está, por tanto, determinado por las circunstancias clínico-patológicas de cada caso. Siempre siguiendo normas oncológicas y en concordancia con otros autores^{36,37,38} se puede practicar una resección broncoplastica pulmonar, tanto en carcinoides típicos como atípicos, con el fin de evitar una neumonectomía y salvar la mayor cantidad posible de parénquima²⁴ (Figura 3). En caso de neumonía obstructiva distal, la desobstrucción inicial del eje bronquial mediante vaporización del componente intraluminal del tumor con láser-YAG (Figura 4), puede permitir, tras la recuperación del parénquima distal, la indicación de cirugía broncoplastica evitando la neumonectomía³⁹. Consecuentemente, un adecuado análisis anatomopatológico intraoperatorio de los bordes de resección bronquial y de posibles formaciones adenopáticas, resulta esencial para determinar la indicación definitiva de este tipo de resección y prevenir las recurrencias.

CARCINOMA NEUROENDOCRINO DE CÉLULAS GRANDES

HISTOLOGÍA

Nominación propuesta por Travis en 1991⁷ y posteriormente aceptada por Dresler en 1997⁸, para definir a los tumores pulmonares neuroendocrinos que exhiben en su patrón histológico alto grado de malignidad, pero que por el tamaño celular y resto de hallazgos morfológicos sus características no coinciden exactamente con el patrón típico del carcinoma de células pequeñas. En el carcinoma neuroendocrino de células grandes el tamaño celular es mayor que el de los linfocitos, la relación núcleo citoplasma es baja, y pueden presentar nucleolos. El estroma es difuso y desorganizado, la necrosis puede ser amplia y difusa, y las mitosis son abundantes (más de 10 por cada 10 campos). De este modo, se establece una nueva categoría diagnóstica para definir a estos tumores que se parecen marcadamente a los carcinomas de células pequeñas pero que están formados por células mucho más grandes.

TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO

El carcinoma neuroendocrino de células grandes constituye, en la actualidad, un grupo histológico perfectamente individualizado. Las publicaciones relacionadas con su estudio son cada vez más numerosas, aunque las muestras de pacientes continúan siendo limitadas^{40,41}, las aseveraciones pronósticas heterogéneas y el tratamiento óptimo no claro. La influencia en el pronóstico de su histología y el efecto de los tratamientos adyuvantes son objeto de intensa investigación. Un estudio realizado por Iyoda⁴² investigando el impacto pronóstico de distintas variables en 335 casos de carcinomas no células pequeñas en estadio Ia, tratados mediante resección quirúrgica completa, halló que la histología de carcinoma neuroendocrino de célula grande, tiene un significativo impacto adverso sobre el pronóstico y es predictiva de pobre supervivencia. Otro análisis realizado con carácter prospectivo por estos autores⁴³ en pacientes tratados con cisplatino y VP-16 después de resección pulmonar por carcinoma neuroendocrino de células grandes, encontró que la supervivencia a 2 y 5 años en estos pacientes fue significativamente mejor que en los tratados tras la resección quirúrgica sin quimioterapia adyuvante basada en el cisplatino. En un estudio realizado por Veronesi⁴⁴ en 114 pacientes tratados quirúrgicamente (50% en estadio I), el tratamiento de inducción con quimioterapia fue administrado en 21 (tasa de respuesta 80%) y la quimioterapia postoperatoria en 24. Se halló una tendencia a un mejor pronóstico en los pacientes tratados con quimioterapia preoperatoria o postoperatoria en estadio I de la enfermedad, sugiriendo que la quimioterapia puede mejorar el pronóstico de estos pacientes. Estos resultados permiten afirmar que el patrón histológico de carcinoma neuroendocrino de célula grande tiene un impacto negativo sobre el pronóstico, incluso en estadios iniciales. La resección quirúrgica supondría un tratamiento insuficiente para los pacientes con resección quirúrgica tumoral completa. La administración de quimioterapia adyuvante aparece prometedora para mejorar el pronóstico.

Según la experiencia del Grupo EMETNESEPAR^{19,27}, en los estadios iniciales el tratamiento quirúrgico es el adecuado pero, dado el peor pronóstico esperable en estos tumores, se considera la necesidad de un tratamiento

oncológico complementario. En un estudio realizado en dos grupos de pacientes (22 recogidos y estudiados retrospectivamente y 35 prospectivamente), tratados quirúrgicamente de un carcinoma neuroendocrino de células grandes, el 75% en ambos grupos presentaba tumores en estadio I y II. La estadificación sistemática mediante disección ganglionar mediastínica fue tan sólo realizada en los pacientes del grupo prospectivo. La probabilidad de supervivencia global a 5 años fue del 23% en los pacientes del grupo retrospectivo y del 33% en estadio I. De los pacientes en los estadios IIIa y IIIb, ninguno sobrevivió más de 18 meses. Por el contrario, en los pacientes del grupo prospectivo, la supervivencia a 5 años fue del 38% y en los estadios I y II: Ia 50%, Ib 45%, Iib 22%. En base a estos hallazgos, se puede afirmar^{45,46,47} que la invasión ganglionar disminuye claramente la posibilidad de supervivencia a largo. La confirmación preoperatoria de la ausencia de afectación ganglionar, mediante la mediastinoscopia y/o la tomografía por emisión de positrones es, por tanto, absolutamente necesaria. La disección ganglionar mediastínica debería realizarse siempre. En esta experiencia, la recurrencia tumoral sucede en el 40-50% de los pacientes. Como en otros estudios, la quimioterapia en las recurrencias muestra pobres resultados. En estudios recientes de Zacharias⁴⁸ y Asamura⁴⁹, se ha hallado una probabilidad de supervivencia superior al 60% a 5 años en casos con carcinoma neuroendocrino de células grandes en estadio I. Para estos autores, la mejora de la supervivencia sería también atribuible a la buena selección de los pacientes y a la cuidadosa estadificación quirúrgica mediante la práctica de una disección ganglionar sistemática mediastínica. Por tanto, aunque el tratamiento más óptimo no está todavía claramente definido, el tratamiento quirúrgico de los estadios iniciales de este tipo de tumores parece el más adecuado. El mal pronóstico que presentan obliga a aconsejar el tratamiento oncológico adyuvante tras la resección quirúrgica. El significado de los factores anatómicos pronósticos, y de los aún incipientes estudios genéticos^{49,28} puede contribuir, de forma importante, a especificar su indicación. En un futuro próximo, deberían plantearse estudios multicéntricos para validar mejor los resultados.

CARCINOMA NEUROENDOCRINO DE CÉLULAS PEQUEÑAS

HISTOLOGÍA

El carcinoma neuroendocrino de células pequeñas muestra, desde el punto de vista histológico, un patrón con organización inaparente, extensas áreas de necrosis, pequeño tamaño celular, relación núcleo/citoplasma muy alta, marcado empaliamiento celular, nucleolos casi ausentes, y más de 10 mitosis por cada 10 campos. Este tipo de tumor tiene escasas posibilidades de ser tratado quirúrgicamente y su probabilidad de supervivencia, pese al empleo de combinaciones terapéuticas multimodales, es baja.

TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO

Alrededor del 20% de los cánceres de pulmón son carcinomas neuroendocrinos de células pequeñas y, de estos, el 40% corresponden a los clasificados, desde el punto de vista oncológico, dentro del estadio limitado de la enfermedad. Hubo un cierto desacuerdo inicial al usar el concepto de enfermedad limitada o extendida para definir la trascendencia de importantes aspectos de la extensión intratorácica como la afectación ganglionar contralateral o la presencia ganglios ipsilaterales supraclaviculares y clasificar la enfermedad en uno de los dos estadios por parte del Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) y el Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)^{50,51}, la European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC)⁵² y el National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group⁵³. Intentando resolver las controversias planteadas por esta clasificación, en 1997, el American Joint Committee on Cancer aconsejó la aplicación del sistema de estadificación TNM al carcinoma neuroendocrino de célula pequeña, empleado generalmente en el carcinoma broncogénico, aun cuando éste no haya logrado alcanzar su rutinaria aceptación en la práctica⁵⁴. La justificación de su aplicación estaría en acuerdo con el hecho de que en el cáncer de pulmón, el tamaño tumoral y la afectación ganglionar constituyen factores anatómicos con notable influencia en el pronóstico. Por lo tanto, la clasificación de estos factores en diferentes grados y, en concordancia con los mismos, el establecimiento de estadios permitiría también en el carcinoma neuroendocrino de células pequeñas una mejor comprensión del comportamiento del tumor y de sus posibilidades terapéuticas.

En la experiencia del Grupo EMETNE-SEPAR, en un estudio comparando los resultados en dos grupos de pacientes (retrospectivo (A) y prospectivo (B)) afectados de tumores neuroendocrinos tratados quirúrgicamente,



en 35 pacientes del grupo A y en 29 del grupo B que presentaban un carcinoma neuroendocrino de células pequeñas, se practicó su exéresis quirúrgica. En el 70% de los pacientes el tumor se encontraba en estadios iniciales, la mayor parte sin filiación histológica preoperatoria de células pequeñas y más del 50% de localización periférica. Todos los pacientes recibieron radioterapia postoperatoria y quimioterapia. Durante el seguimiento, de los 64 pacientes 30 presentaron una recurrencia tumoral; 25 fallecieron debido a la recurrencia y 13 por otra causa. La supervivencia a los 3 y 5 años en el grupo A fue del 35 y el 17%. La supervivencia a los 3 años en el grupo B fue del 39%. En los pacientes con afectación ganglionar, la supervivencia a los 3 años fue del 12% en el grupo A y del 14% en el B; ninguno de los pacientes con afectación ganglionar sobrevivía a los 5 años. No se encontró, en ninguno de los dos grupos, diferencia en la supervivencia entre los pacientes con carcinoma neuroendocrino de células grandes y los afectados por un tumor de células pequeñas. Lo mismo ocurrió cuando se comparó la supervivencia de los pacientes con afectación ganglionar²⁷ (Figura 5).

La cuestión es si estos resultados justifican la indicación del tratamiento quirúrgico. Sería conveniente aceptar que la cirugía desempeña tan sólo un pequeño papel en el tratamiento de estos tumores, ya que la enfermedad extendida es su forma de presentación más frecuente⁵⁶. Además, en general, se acepta la nula supervivencia a largo plazo de los casos en los que hay afectación ganglionar. Sin embargo, existen tumores sin evidencia clínica de extensión extrapulmonar en el momento del diagnóstico. Con frecuencia se encuentran situados periféricamente, y entrarían en el concepto de enfermedad localizada de la clasificación clásica de los carcinomas de células pequeñas, pero también en los estadios I y II de la clasificación TNM. En estos casos, la indicación del tratamiento quirúrgico debería realizarse tan sólo con la intención de contribuir a la obtención de una supervivencia aceptable^{57,22}. El análisis de la experiencia del grupo EMETNE-SEPAR demuestra una tendencia definida en el comportamiento de estos tumores en los estadios I y II muy similar a la de los carcinomas neuroendocrinos de células grandes, hallazgo que hacen considerar que el tratamiento quirúrgico puede representar una opción razonable en los estadios precoces del carcinoma indiferenciado de células pequeñas. Es siempre necesaria la exclusión preoperatoria de la afectación ganglionar y asociar siempre un tratamiento quimio-radioterápico.

La indicación del tratamiento quirúrgico en casos de enfermedad limitada, por tanto, queda restringida a pacientes en los que el diagnóstico anatomopatológico es desconocido o dudoso, así como a los casos en los que ha fracasado el tratamiento no quirúrgico y siguen siendo resecables. Si el diagnóstico de carcinoma de células pequeñas no es seguro, se debería proceder a la resección. Si, por el contrario, el diagnóstico es seguro, la cirugía tiene tan sólo un pequeño papel, pudiendo plantearse la exéresis quirúrgica en los tumores que reuniendo, tras una minuciosa estadificación, criterios de enfermedad limitada y correspondencia con estadios iniciales de la clasificación TNM, su exéresis pueda ser complementada con un adecuado tratamiento adyuvante con quimio-radioterapia.

Los pacientes seleccionados en los que existe un fallo en la respuesta a la quimio-radioterapia o los que experimentan una recidiva tumoral local resecable, podrían también ser operados. En estos casos, hay una alta probabilidad de exista un componente de carcinoma de células pequeñas en el tumor y, aunque las experiencias son limitadas, hay datos que sugieren que en un sustancial número de estos pacientes pueden tener la probabilidad de curación cuando se considera la resección del tumor. En cualquier caso, la exéresis quirúrgica proporciona la posibilidad de realizar un estudio histológico completo del tumor. Alrededor del 15% de los pacientes con carcinoma neuroendocrino de células pequeñas resulta tener un tumor mixto. De hecho, entre los que han recibido quimioterapia preoperatoria, aproximadamente el 5% tiene un tumor mixto, y en un

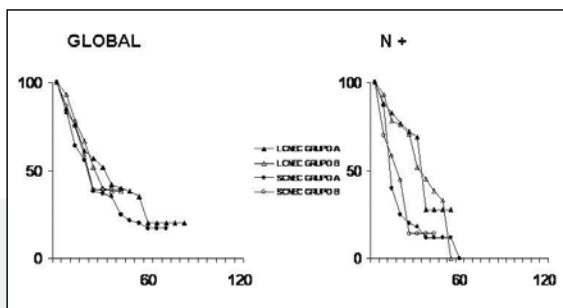


Figura 5. Probabilidad de supervivencia global y relativa a la afectación ganglionar en dos grupos de pacientes con tumores neuroendocrinos de célula grande y pequeña.

10 % de los pacientes, el tratamiento quimioterápico ha eliminado el componente neuroendocrino y sólo se halla carcinoma no células pequeñas en el tumor resecado^{58,59,60,61}.

OTRAS MODALIDADES DE TRATAMIENTO EN LOS TUMORES NEUROENDOCRINOS

La cirugía es el tratamiento de elección en los tumores carcinoides e incluye la práctica de la linfadenectomía mediastínica. En caso de enfermedad metastásica los pacientes con carcinoides típicos y atípicos pueden responder moderadamente a la quimioterapia basada en cisplatino que se puede complementar con radioterapia. La paliación con bioterapia, incluyendo interferón, o análogos de somatostatina es esperanzadora. Se esperan futuros avances en la caracterización de los tumores carcinoides y alternativas para casos de enfermedad irreseccable. En el carcinoma neuroendocrino de células grandes su pronóstico y tratamiento óptimo no están aún suficientemente claros. Distintos autores^{43,44} han podido confirmar que este tipo de histología es predictiva de baja supervivencia, y que ésta resulta ser significativamente mejor en los tratados con quimioterapia adyuvante basada en cisplatino preoperatoria y/o postoperatoria. Estos resultados permiten afirmar que la resección quirúrgica completa representa para los pacientes con carcinoma neuroendocrino de células grandes un tratamiento insuficiente, incluso en el estadio I. La quimioterapia es una opción prometedora para mejorar su pronóstico.

El carcinoma neuroendocrino de células pequeñas se sigue clasificando, desde el punto de vista oncológico, en estadio limitado o extendido. En los casos de estadio limitado, se trata con intención curativa (20% pueden lograr buena respuesta con supervivencia media de 16 a 22 meses), mientras que en el extendido la quimioterapia obtiene altas respuestas iniciales pero con posterior mal pronóstico (respuesta inicial de 60-70% pero con una media de supervivencia de 10 meses).

Los pacientes con enfermedad limitada siguen siendo un reto para oncólogos médicos y radioterapeutas. Su tratamiento ha evolucionado, en las dos últimas décadas, hacia modalidades terapéuticas combinadas. Las nuevas combinaciones de quimioterapia no han aventajado a la estándar de etopósido-cisplatino y la adición de la radioterapia a la quimioterapia ha venido a liderar, en estos pacientes, la mejora de la supervivencia a largo plazo^{62,63}. En un meta-análisis realizado por Samson⁶⁴, se ha podido demostrar que, cuando en pacientes con respuesta completa, se administra radioterapia holocraneal profiláctica, su probabilidad de supervivencia puede incrementarse del 15,3 al 20,7%. La cuestión es si la obtención de estas tasas de supervivencia justifica o no el tratamiento quirúrgico en tumores en estadio I, conociendo que la defensa de su indicación, en estos casos, se basa siempre en la intención de lograr un buen pronóstico. Como ha sido ya comentado, la mayor parte de los pacientes operados tienen un tumor periférico clasificado en estadios iniciales y, muchos de estos, un diagnóstico preoperatorio erróneo de carcinoma no células pequeñas. En estos casos, se debería administrar un tratamiento adyuvante quimioradioterápico incluyendo radioterapia profiláctica holocraneal.

SIGNIFICADO DE LA DIFERENCIACIÓN NEUROENDOCRINA OCULTA EN CARCINOMA PULMONAR NO CÉLULAS PEQUEÑAS.

Se han realizado diferentes estudios con técnicas inmunohistoquímicas intentando descubrir diferenciación neuroendocrina oculta en carcinomas no células pequeñas que no exhiben características microscópicas de fenotipo neuroendocrino. De acuerdo con la OMS^{11,65}, el 10–20% de los carcinomas pulmonares no células pequeñas muestran diferenciación neuroendocrina. Aceptando esta incidencia, su propia definición y significado pronóstico no son todavía suficientemente precisos. Mientras que algunos autores sugieren que la diferenciación neuroendocrina en carcinomas no células pequeñas se sigue de baja tasa de supervivencia, otros estudios no han logrado mostrar ninguna correlación^{66,67}. Por el contrario, en los estadios avanzados, la respuesta al tratamiento con quimioterapia parece ser mayor que en los pacientes con tumores similares en los que no se pudo demostrar la diferenciación^{68,69}.

El primer problema es la identificación de estos tumores porque no hay un “gold standard” que defina la diferenciación neuroendocrina oculta⁷⁰. Algunos autores^{70,71} proponen un panel de marcadores y consideran la diferenciación neuroendocrina positiva en los tumores que expresan dos o más. Los resultados publicados varían sustancialmente dependiendo del tipo de anticuerpo, el laboratorio que realiza el proceso, el tipo de material empleado y los criterios para interpretar las muestras. Otro inconveniente significativo es la frecuente



diversidad del tipo histológico y el diferente estadio de los tumores en los que se estudia la diferenciación neuroendocrina. Esta se ha encontrado en todos los tipos histológicos aunque algunos estudios concluyen que es más frecuente en el adenocarcinoma y el carcinoma de células grandes^{72,73}. La mayor parte de los estudios, no obstante, son retrospectivos y muestran resultados contradictorios^{66,70,71}. En tumores en estadios avanzados con sinaptofisina positiva hay series en las que se ha encontrado un mejor pronóstico⁷⁴, pero hay pocos estudios realizados en tumores en estadios precoces. Considerando que en el 25% de los carcinomas no células pequeñas tratados quirúrgicamente (T1N0M0 y T2N0M0) el pronóstico no es bueno, sería interesante investigar la causa de esta mala evolución y el grado de implicación de la diferenciación neuroendocrina oculta en esta elevada agresividad¹¹.

En un análisis reciente del Grupo EMETNESEPAR sobre una serie de 318 casos limitada a carcinomas epidermoides y adenocarcinomas en estadio I⁷⁵, usando solo la sinaptofisina como marcador, se ha obtenido una positividad del 27%, porcentaje más alto que el sugerido por la OMS y otros autores⁶⁵. Estos resultados muestran que, en los casos de carcinoma epidermoide y adenocarcinoma con sinaptofisina positiva, hay un incremento significativo de la recurrencia (50% versus 33,6%), disminución del intervalo libre de enfermedad (40,24 meses versus 51,69) y menor tasa de supervivencia a los 5 años (52,48 meses versus 72,68 meses). Aunque en contraposición a lo que sucede en los trabajos de Hiroshima⁷⁶ y Pelosi⁷⁷, en el análisis univariante la sinaptofisina afecta al pronóstico del carcinoma epidermoide y no al del adenocarcinoma, la sinaptofisina ha resultado ser, en el análisis multivariante, un factor independiente de la histología con influencia sobre el pronóstico¹¹.

En un estudio de Ionescu⁷⁸, se estableció que la diferenciación neuroendocrina no tiene significado pronóstico. Las principales diferencias con el estudio del Grupo EMETNE-SEPAR fueron el número de casos, el tamaño de las muestras, y la inclusión de un mayor número de subgrupos histológicos. Aunque en la interpretación de estos resultados y sus implicaciones terapéuticas es importante la precaución, la presencia de sinaptofisina positiva en carcinomas epidermoides y adenocarcinomas ha mostrado estar asociada con un alto grado de agresividad y mal pronóstico en el estudio del Grupo EMETNE-SEPAR.

CONCLUSIÓN

Siguiendo las normas clásicas del tratamiento del carcinoma broncogénico, en el tratamiento quirúrgico de los carcinomas neuroendocrinos, desde el carcinoide típico al carcinoma de células pequeñas, la disección ganglionar mediastínica debería realizarse siempre. La experiencia acumulada en el tratamiento del carcinoma neuroendocrino de células grandes confirma las posibilidades del tratamiento quirúrgico en los estadios precoces. En todo caso, la necesidad de tratamiento adyuvante debe establecerse siempre. En los estadios iniciales del carcinoma de células pequeñas, el tratamiento quirúrgico puede formar parte de un planteamiento multimodal terapéutico en casos concretos. En carcinomas no células pequeñas sin fenotipo neuroendocrino, intentando afirmar la trascendencia de los resultados hasta ahora constatados y determinar mejor los tratamientos adyuvantes que puedan mejorar la supervivencia, deberían realizarse estudios dirigidos a poner de manifiesto la diferenciación neuroendocrina oculta. El efecto de los recientemente desarrollados sstr subtipoespecíficos de análogos de somatostatina ha probado ser ventajoso para el control de la población celular en los tumores neuroendocrinos. La determinación, mediante estudios biomoleculares y genéticos, de anomalías cromosómicas de los genes reguladores de la apoptosis MYC y BCL-2 o de proto-oncogenes como el c-erbB2 que codifican para receptores de factores de crecimiento dependientes de tirosin-quinasa, abre nuevas perspectivas para el diagnóstico y tratamiento los tumores neuroendocrinos.



BIBLIOGRAFÍA

1. Gosney JR. Endocrine pathology of the lung. In: Anthony PP, Mc Sween RNM eds. *Recent advances in histopathology* Edinburg 1994; Churchill Livingstone: 147-166.
2. Addis NJ, Hamid Q, Ibrahi NBN, Fahey M, BloomSR, Polak JM: Immunohistochemical markers of small cell carcinoma and related neuroendocrine tumors of the lung. *J Pathol* 1987;153:137-150.
3. Komminoth P, Roth J, Lakie PM, Birter Suerman D, Heitz PU. Polisialic acid of neural cell adhesion molecule distinguishes small cell lung carcinoma from carcinoids. *AM J Pathol* 1991; 139:297- 304.
4. The World Health Organization histological typing of lung tumors. Second edition. *AM J Pathol* 1982;77:123-136.
5. Gould VE, Linnoila RJ, Menoli VA; Warren VH. Neuroendocrine components of the bronchopulmonary tract hiperplasias, dyplasias and neoplasms. *Lab Invest*1983;49:519-537
6. Paladugu RR, Benfield JR, Pak HY, Ross RK, Teplitz RI. Bronchopulmonary Kulchitsky cell carcinomas: a new classification scheme for typical and atypical carcinoids. *Cancer* 1985;55:1303-1311.
7. Travis WD, Linoila RI, Tsokos MG, et al. Neuroendocrine tumors of the lung with proposed criteria for large cell neuroendocrin carcinoma. An structural immunohistochemical and low citometric study of 35 cases. *Am J Surg Pathol* 1991;15:529-553.
8. Dresler CM, Ritter JH, Patterson GA, Ross E, Biley MS; Wick MR. Clinical-Pathologic analysis of 40 patients with large cell neuroendocrine carcinoma of the lung. *Ann Thorac Surg* 1997;63:180-185.
9. The World Health Organization histological typing of lung tumors. Second edition. *Am J Clin Pathol* 1982;77:123-36.
10. Travis WD, Rush W, Flieder DB, Falk R, Fleming M, Gal A, Koss M. Survival analysis of 200 pulmonary neuroendocrine tumors with clarification of criteria for atypical carcinoid and its separation from typical carcinoid. *Am J Surg Pathol* 1998;22:934-944
11. Travis WD, Colby TV, Corrin B, Shimosato Y, Brambilla E. *WHO Histological Classification of Tumours. Histological Typing of Lung and Pleural Tumours*, 3rd Edn, Springer-Verlag, 1999.
12. Vallieres E, Shepherd FA, Crowley J, Van Houtte P, Postmus PE; Carney D, Chansky K, Shaikh Z, Goldtraw P, International Association for the Study of Lung Cancer International Staging Committee and Participating Institutions. 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.
13. Oberdorfer S. Karzinoide tumoren des drünndarms. *Frankfurt Ztscha Pathol* 1907; 1:426-432.
14. Hamperl H. Ueber gutartige bronchialtumoren (Cylindrome and carcinoide). *Virchows Arch* 1937; 300:46-88.
15. Engelbreth-Holm J. Bening bronchial adenomas. *Acta Chir Scand* 1944; 90:383.
16. Arrigoni MG, Woolner LB, Bernatz PE. Atypical carcinoid tumor of the lung. *Thorac Cardiovasc Surg* 1972;64:413-21.
17. 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 Carcinoid tumours in the forthcoming (seventh) edition of the TNM Classification for Lung Cancer. *Journal of Thoracic Oncology* 2008; 3, 1213-1223.
18. Matilla JM, García Yuste M, Molins L, González Aragonese F, Algar J, Blanco A, EMETNE SEPAR Members. Incidence and prognosis of metastases and local recurrence in patients treated surgically of carcinoid lung tumors. *Lung cancer* 2009; 64 (Supl 1): S62-S63.
19. García Yuste M, Matilla JM, Alvarez Gago T, Duque JL, Heras F, Cerezal LJ, Ramos G. Prognostic Factors in Neuroendocrine Lung Tumors. Spanish Multicenter Study and the EMETNESEPAR Members. *Ann Thorac Surg* 2000; 70: 258-63.
20. García Yuste M, Report of the Spanish Neuroendocrine Lung Tumors Registry. *Lung cancer*, 2005; 49, Spl 3: 38-39.
21. Dodoli CH, Barlesi F, Chetaille B, Garbe L, Thomas P, Giudicelli R, Fuentes P. Large cell neuroendocrine carcinoma of the lung: An aggressive disease potentially treatable with surgery. *Ann Thorac Surg* 2004; 77; 1168-72.
22. Inoue M, Miyoshi S, Yasumitsu T, Mori T, Iuchi K, Maeda H, Matsuda H, and the Thoracic Surgery Study Group of Osaka. Surgical results for small

- cell lung cancer based on the new TNM staging system. *Ann Thorac Surg* 2000; 70: 1615-19.
23. Leveston Sa, McKeel DW Jr., Buckley PG y cols.: Acromegaly and Cushing's syndrome associated with a foregut carcinoid. *J Clin Endocrinol Met*, 1981; 53: 682.
 24. García-Yuste M, Matilla JM, Cueto A, Rodríguez Paniagua JM, Ramos G, Cañizares MA, Muguruza I and Members of the Spanish Multicenter Study of Neuroendocrine Tumors of the Lung by the Spanish Society of Pneumology and Thoracic Surgery (EMETNE-SEPAR). Typical and atypical carcinoid: analysis of the experience of the Spanish multicenter study of neuroendocrine tumors of the lung
 25. Naidich DP, McCauley DI, Siegelman SS. Computed tomography of bronchial adenomas. *J Comp Assist Tomogr* 1982; 6: 725-732.
 26. Todd DP, Couper JD, Weissberg D, Delarue NC, Pearson FG. Bronchial carcinoid tumors. Twenty years' experience. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1980; 79: 532-536.
 27. García-Yuste M, Molins L, Matilla JM, González-Aragoneses F, López-Pujol J, Ramos G, de la Torre M and Members of the Spanish Multicenter Study of Neuroendocrine Tumors of the Lung by the Spanish Society of Pneumology and Thoracic Surgery (EMETNE-SEPAR). Trends of prognostic factors in neuroendocrine lung tumors. *Arch Bronconeumol* 2007; 43:549-556.
 28. García-Yuste M, Matilla JM, González-Aragoneses F. Neuroendocrine tumors of the lung. *Current Opin Oncol*. 2008 Mar;20(2):148-54.
 29. Cardillo G, Sera F, Di Martino M, Graziano P, Giunti R, Carbone L, Facciolo F, Martelli M. Bronchial carcinoid tumors: Nodal status and long-term survival after resection. *Ann Thorac Surg* 2004;77:1781-85.
 30. Thomas CH F, Tazelaar HD, Jett JR. Typical and atypical carcinoids. Outcome inpatients presenting with regional lymph node involvement. *Chest* 2001;119:1143-1150.
 31. Fischer M, Kamanabroo D, Sonderkamp H, Proske T. Scintigraphic imaging of carcinoid tumors with 131I-meta-iodo-benzylguanidine. *Lancet* 1984; 2: 165.
 32. Vaccarili M, Lococo A, Fabiani F, Staffilano A. Clinical diagnostic application of 111In-DTPAocteotide scintigraphy in small cell lung cancer. *Tumori* 2000; 86: 224-8.
 33. Le Rest C, Bomanji JB, Costa DC, Townsend CE, Visvikis D, Ell PJ. Functional imaging of malignant paragangliomas and carcinoid tumors. *Eur J Nucl Med* 2001; 28: 478-82
 34. Levasseur P, Rey A, Prudent J, Rojas Miranda A, Merlier M, LeBrigant H. Le traitement des tumeurs carcinoides des bronches. Série de 129 cas. *Ann Chir* 1979; 33: 530-532.
 35. Lowe JE, Bridgam AH, Sabinston DC, Jr. The role of bronchoplastic procederes in the Management of bening and malignant pulmonary lesions. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1982; 83: 227-234.
 36. Chughtai T, Morin J, Sheiner N, Wilson J, Mulder D. Bronchial carcinoid. Twenty years' experience defines a selective surgical approach. *Surgery* 1997;122:801-8
 37. El Jamal M, Nicholson AG, Goldstraw P: The feasibility of conservative resection for carcinoid tumors: Is pneumonectomy ever necessary for uncomplicated cases? *Eur J Cardiothorac Surg* 2000;18:301-6.
 38. Ferguson MK, Landrenau RJ, Hazelrigg SR, Altorky NK, Naunheim KS, , Zwischenberger JB et al. Long- term outcome after resection for bronchial carcinoid tumors. *Eur J Cardiothorac Surg* 2000: 18:156-61
 39. Harpole DH Jr, Feldman JM, Buchanan S, Young WG, Wolfe WG. Bronchial carcinoid tumors: a retrospective analysis of 126 patients. *Ann Thorac Surg* 1992; 54: 50-5.
 40. Mazières J, Daste GH, Molinier L, Berjaud J, Dahan M, Delsol M, et al. Large cell neuroendocrine carcinoma of the lung: pathological study and clinical outcome of 18 resected cases. *Lung Cancer* 2002;37:287-92.
 41. Paci M, Cavazza A, Annessi V, Putrino I, Ferrari G, De Franco S, et al. Large cell neuroendocrine carcinoma of the lung: a 10 year clinicopathologic retrospective study. *Ann Thorac Surg*. 2004;77:1163-7.
 42. 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.
 43. Iyoda A, Hiroshima K, Moriya Y, et al. Prospective study of adjuvant chemotherapy for pulmonary large cell neuroendocrine carcinoma. *Ann Thorac Surg* 2006; 2:1802-1807
 44. 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; 53:111–115.
45. Takei H, Asamura H, Maeshima A, Suzuki K, Kondo H, Niki T, et al. Large cell neuroendocrine carcinomas of the lung: a clinicopathologic study of eighty-seven cases. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2002;124:285-92.
46. Casali CH, Stefani A, Rossi G, Migaldi M, Bettelli S, Parise A, et al. The prognostic role of C-kit protein expression in resected large cell neuroendocrine carcinoma. *Ann Thorac Surg.* 2004;77:247-53.
47. Filosso PL, Ruffini E, Oliaro A, Rena O, Casadio C, Mancuso M, et al. Large-cell neuroendocrine carcinoma of the lung: a clinicopathologic study of eighteen cases and the efficacy of adjuvant treatment with octeotride. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2005;129:819-24.
48. Zacharias J, Nicholson AG, Ladas GP, Goldstraw P. 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.
49. Asamura H, Kameya T, Matsuno Y, et al. Neuroendocrine neoplasms of the lung: a prognostic spectrum. *J Clin Oncol* 2006; 24:70–76.
50. Urban T, Chastang C, Vaylet F, et al. Prognostic significance of supraclavicular lymph nodes in small cell lung cancer: a study from four consecutive clinical trials, including 1370 patients. *Chest* 1998; 114:1538-1541.
51. Livingston RB, Mc Cracken JD, Trauth CJ, et al. Isolated pleural effusion in small cell lung carcinoma: favourable prognosis. A review of the Shoutwest Group experience. *Chest* 1982;81:208-211.
52. Gregor A, Drings P, Burghouts P, et al. Randomized trial of alternating versus sequential radiotherapy/chemotherapy in limited-disease patients with small-cell lung cancer: A European Organization for Research and Treatment of Cancer Lung Cancer Cooperative Group study. *J Clin Oncol* 1997;15:2840-2849
53. Murray N, Coy P, Pater JL, et al. Importance of timing for thoracic irradiation in the combined modality treatment of limited-stage small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1993;11:336-344.
54. American Joint Committee on Cancer AJCC Cancer Staging Manual 5th ed. Chicago. III. American Joint Committee on Cancer; 1997
55. Mountain CF. Revisions in the international system for staging lung cancer. *Chest.* 1997;111:1710-7.
56. Warren WH, Gould VE. Neuroendocrine tumors of the bronchopulmonary tract. A reappraisal of their classification after 20 years. *Surg Clin N Am.* 2002;82:525-40.
57. Ginsberg RJ. Small cell lung cancer: how should be treated it? What is it? *Ann Thorac Surg.* 2000;70:1453-4.
58. Jhonson DH, Einhorn LH, Mandelbaum I, et al. Postchemotherapy resection of residual tumor in limited stage small cell lung cancer. *Chest* 1987; 92:241-46.
59. Baker RR, Ettinger DS, Ruckdeschel JD, et al. The role of surgery in the management of selected patients with small-cell carcinoma of the lung. *J Clin Oncol* 1987;5:697-702.
60. Morris DE, Socinski MA, Detterbeck FC. Limited stage small cell lung cancer. In diagnosis and treatment of lung cancer. General Thoracic Surgery, seventh edition. Shields TW, LoCicero J, Reed CD, Fenis RH, 2009: 341-59.
61. Shepherd FA, Ginsberg RJ, Field R, et al. Surgical treatment for limited small-cell lung cancer: the University of Toronto Lung Oncology Group experience. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1991;101:385-393.
62. Socinski MA, Bogart JA. Limited-stage smallcell lung cancer: the current status of combined modality therapy. *J Clin Oncol* 2007; 25:4237-4145.
63. Schild SE, Bonner JA, Hillman S, et al. Results of a phase II study of high-dose thoracic radiation therapy with concurrent cisplatin and ectoposide in limited stage small-cell lung cancer (NCCTG 95-20-53). *J Clin Oncol* 2007;25:3124–3129.
64. Samson DJ, Seidenfeld J, Simon GR, et al., American College of Chest Physicians. Evidence for management of small cell lung cancer: ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest* 2007; 132 (3 Suppl):314S–323S.
65. Brambilla E. Large cell carcinoma. Pathology and genetics. In: Travis W, Brambilla E, Müller-Hermelink, Harris CG, editors. *Tumours of the lung.* Lyon: ARC Press; 2004. pp. 45–50.
66. Graziano SL, Tarum AH, Newman NB, et al. The prognostic significance of neuroendocrine markers of carcinoembryonic antigen on patients



- with resected stage I and II nonsmall cell cancer. *Cancer Res* 1994; 54:2908–2913.
67. Carnaghi C, Rimassa L, Garassino I, Santoro A. Clinical significance of neuroendocrine phenotype in nonsmall-cell lung cancer. *Ann Oncol* 2001; 12:S119–S123.
 68. Schleusener JT, Tazelaar HD, Jung S, et al. Neuroendocrine differentiation is an independent prognostic factor in chemotherapy treated nonsmall cell carcinoma. *Cancer* 1996; 77:1284–1291.
 69. Carles J, Rosell R, Ariza A, et al. Neuroendocrine differentiation as a prognosis factor in nonsmall cell lung cancer. *Lung Cancer* 1993; 10: 209–219.
 70. Sundaresan V, Reeve JG, Stenning S, et al. Neuroendocrine differentiation and clinical behaviour in nonsmall cell lung tumours. *Br J Cancer* 1991; 64:333–338.
 71. Lyda MH, Weiss LM. Immunoreactivity for epithelial and neuroendocrine antibodies are useful in the differential diagnosis of lung carcinomas. *Hum Pathol* 2000; 31:980–987.
 72. Hiroshima K, Iyoda A, Shibuya K, et al. Prognostic significance of neuroendocrine differentiation in adenocarcinoma of the lung. *Ann Thorac Surg* 2002; 73:1732–1735.
 73. Linnoila RI, Mulshine JL, Steinberg SM, et al. Neuroendocrine differentiation in endocrine and nonendocrine lung carcinomas. *Am J Clin Pathol* 1988;90:641–652.
 74. Graziano SL, Mazid R, Newman N, et al. The use of neuroendocrine immunoperoxidase markers to predict chemotherapy response in patients with non small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1989; 7:1398–1406.
 75. Gonzalez-Aragoneses F, Moreno-Mata N, Cebollero-Presmanes M, García-Yuste M, et al. Prognostic significance of synaptophysin in 17 stage I of squamous carcinoma and adenocarcinoma of the lung. *Cancer* 2007;110:1776–1781.
 76. Hiroshima K, Iyoda A, Shibuya K, et al. Prognostic significance of neuroendocrine differentiation in adenocarcinoma of the lung. *Ann Thorac Surg* 2002;73:1732–1735.
 77. Pelosi G, Pasini F, Sonzogni A, et al. Prognostic implications of neuroendocrine differentiation and hormone production in patients with Stage I non small cell lung carcinoma. *Cancer* 2003; 97:2487–2497.
 78. Slonescu DN, Treaba D, Gilks CB, et al. Non small cell lung carcinoma with neuroendocrine differentiation: a entity of no clinical or prognostic significance. *Am Surg Pathol* 2007; 31:26–32.