

# Revisión radiológica del espectro de las proliferaciones y neoplasias neuroendocrinas pulmonares

Fernández-García, JFG., González Cárdenas, E,  
Olmedilla Arregui, P<sup>1</sup>.

<sup>1</sup>Hospital Universitario Fundación Alcorcón

## Objetivo docente:

- Clasificar los diferentes tipos de tumores y proliferaciones pulmonares con morfología neuroendocrina
- Describir las características radiológicas de todas estas entidades en relación con sus características patológicas y presentación clínica
- Mostrar casos ilustrativos
- Revisar las opciones de tratamiento y el pronóstico

## Revisión del tema:

### INTRODUCCIÓN:

Las proliferaciones y tumores neuroendocrinos (NE) pulmonares representan un amplio espectro clínico-patológico con características morfológicas y comportamientos biológicos variables.

Surgen de las células NE de la mucosa bronquial.

Los tumores NE comprenden el 25% de las neoplasias pulmonares.

## **CÉLULAS NEUROENDOCRINAS (NEC):**

Las células neuroendocrinas (NEC) o células de Kulchitsky son una población de células ubicadas en muchos tejidos y órganos, con características morfológicas y bioquímicas similares.

El actualmente aceptado "sistema neuroendocrino disperso" postula que estas células están vinculadas por un fenotipo NE común y se originan a partir de células pluripotentes que se diferencian bajo el control de factores de los diferentes órganos.

Las NEC tienen tres orígenes: (1) cresta neural; (2) tubo neural; (3) Ectoblastos NE programados. El último incluye los sistemas gastropancreático y broncopulmonar.

El tejido adulto normal contiene pocas NEC dentro del epitelio bronquial y bronquiolar. Estas células tienen la capacidad de sintetizar, almacenar y liberar varias aminas y péptidos (serotonina, calcitonina, cromogranina A ...).

## ESPECTRO DE LAS NEOPLASIAS NEUROENDOCRINAS

### (NE):

#### **Clasificación de la OMS (2004):**

- Tumores con morfología NE:
  - Carcinoide típico (TC) (bajo grado)
  - Carcinoide atípico (AC) (grado intermedio)
  - Carcinoma de células grandes NE (LCNEC)
  - Carcinoma de células pequeñas (SCLC)
  
- Carcinoma de células no pequeñas con diferenciación de NE.
  
- Otros tumores con propiedades de NE:
  - Blastoma pulmonar
  - Tumor neuroectodérmico primitivo
  - Tumor desmoplásico de células redondas
  - Carcinomas con fenotipo rabdoide
  - Paraganglioma

## INVASIVE LUNG MALIGNANCIES

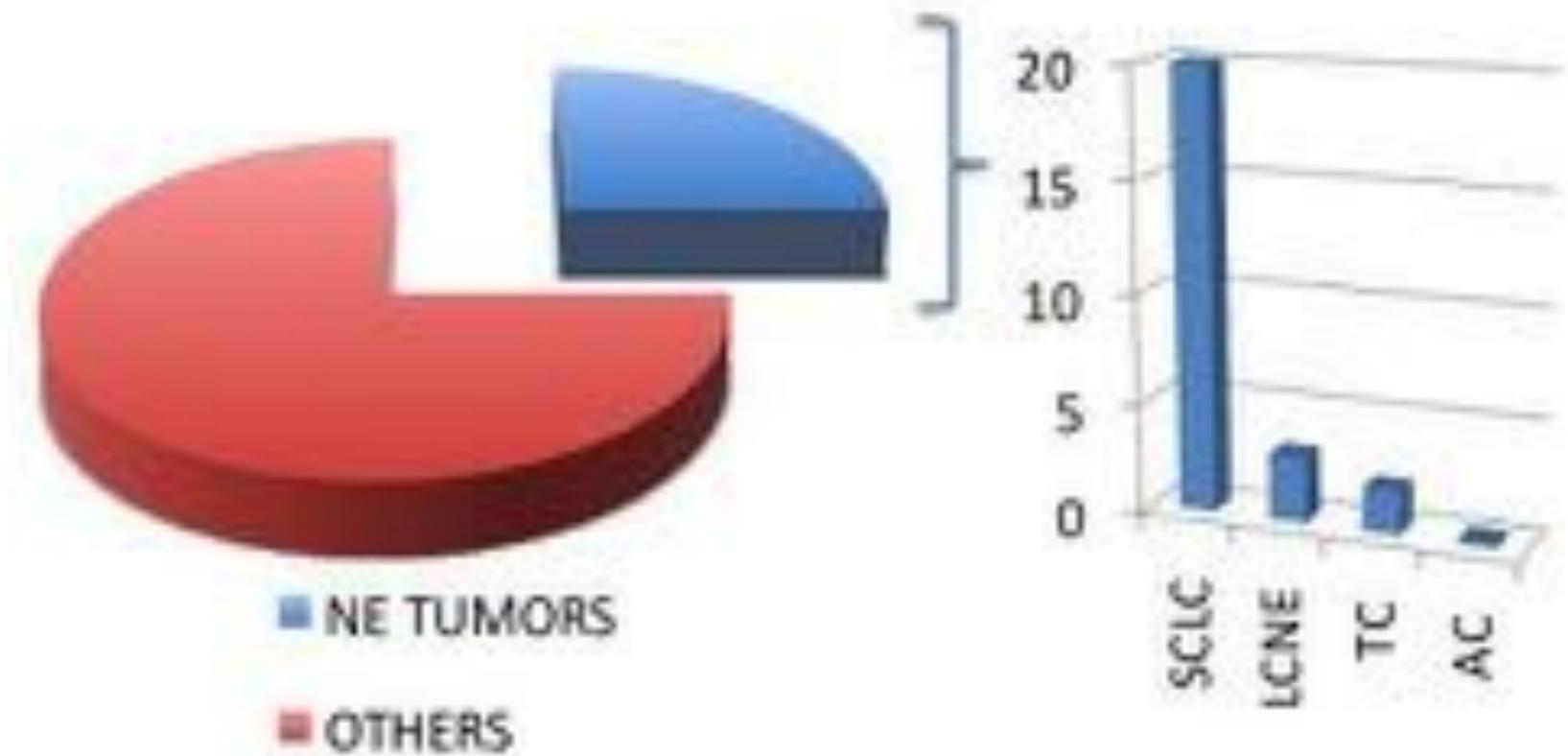
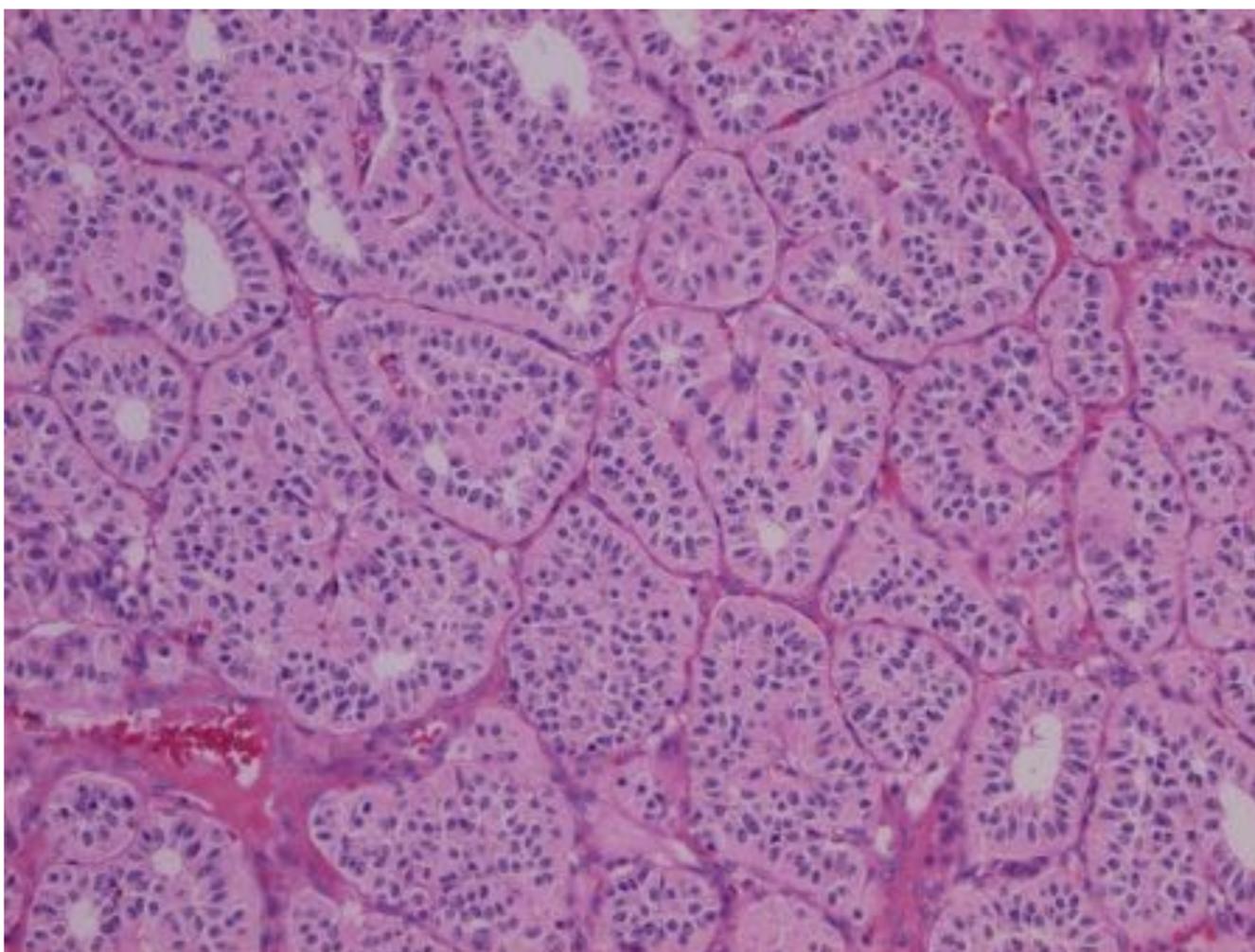


Figura 1. Neoplasias invasivas de pulmón. (SCLC: Carcinoma pulmonar de celular pequeñas; LCNE: Carcinoma Neuroendocrino de células grandes; TC: Carcinoide típico; AC: Carcinoide atípico).

## CONCEPTOS BÁSICOS:

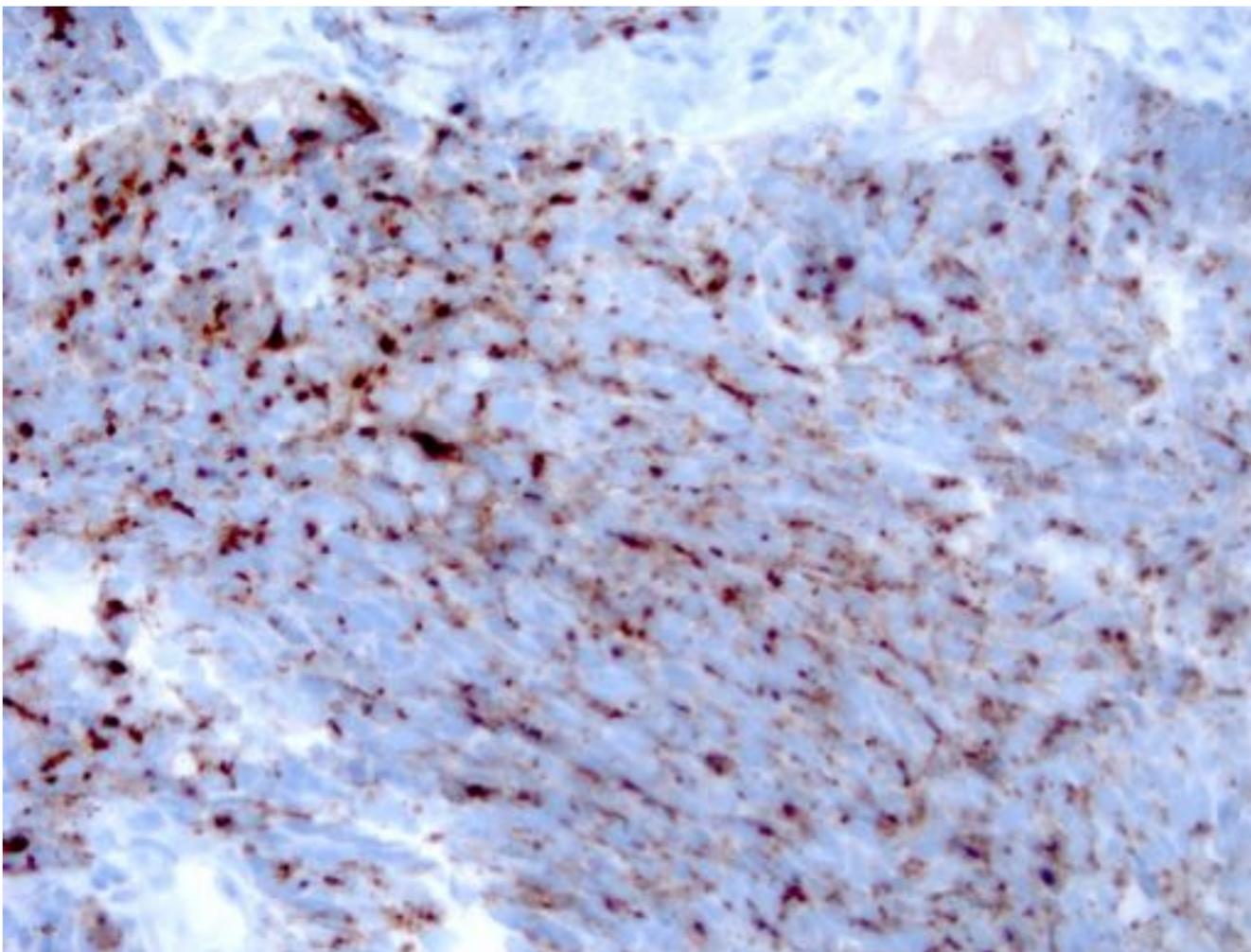
### Hallazgos al microscopio óptico:

- Características morfológicas neuroendocrinas (NE):
  - Patrón de crecimiento organoide o trabecular
  - Empalizada de células tumorales en la periferia de los nidos tumorales
  - Hipervascularización



*Figura 2. Hematoxilina-Eosina (HE) X 20. Patrón organoide en un carcinoide típico. El tumor simula un órgano endocrino con nidos delineados por un rico estroma vascular.*

- Características inmunohistoquímicas:
  - Tinción positiva para marcadores NE, principalmente cromogranina, sinaptofisina y CD56.
  - Ki 67: marcador de proliferación celular, muy útil para la clasificación de tumores NE.



*Figura 3. Cromogranina X 40. Inmunotinción citoplasmática marrón positiva.*

## **PROLIFERACIÓN DE CÉLULAS NE:**

Las células NE pueden proliferar en el pulmón. La hiperplasia de células NE puede ocurrir en personas que viven a gran altitud, fumadores de cigarrillos y en pacientes con diversas enfermedades pulmonares (fibrosis, bronquiectasias ...).

El espectro de las proliferaciones de células NE sin condiciones predisponentes incluye hiperplasia de células neuroendocrinas idiopáticas difusas (DIPNECH) y tumorlets.

### **Patología:**

Proliferación de células NE pulmonares confinadas a la membrana basal epitelial bronquial o bronquiolar.

Puede haber fibrosis bronquiolar asociada y puede causar obstrucción bronquiolar.

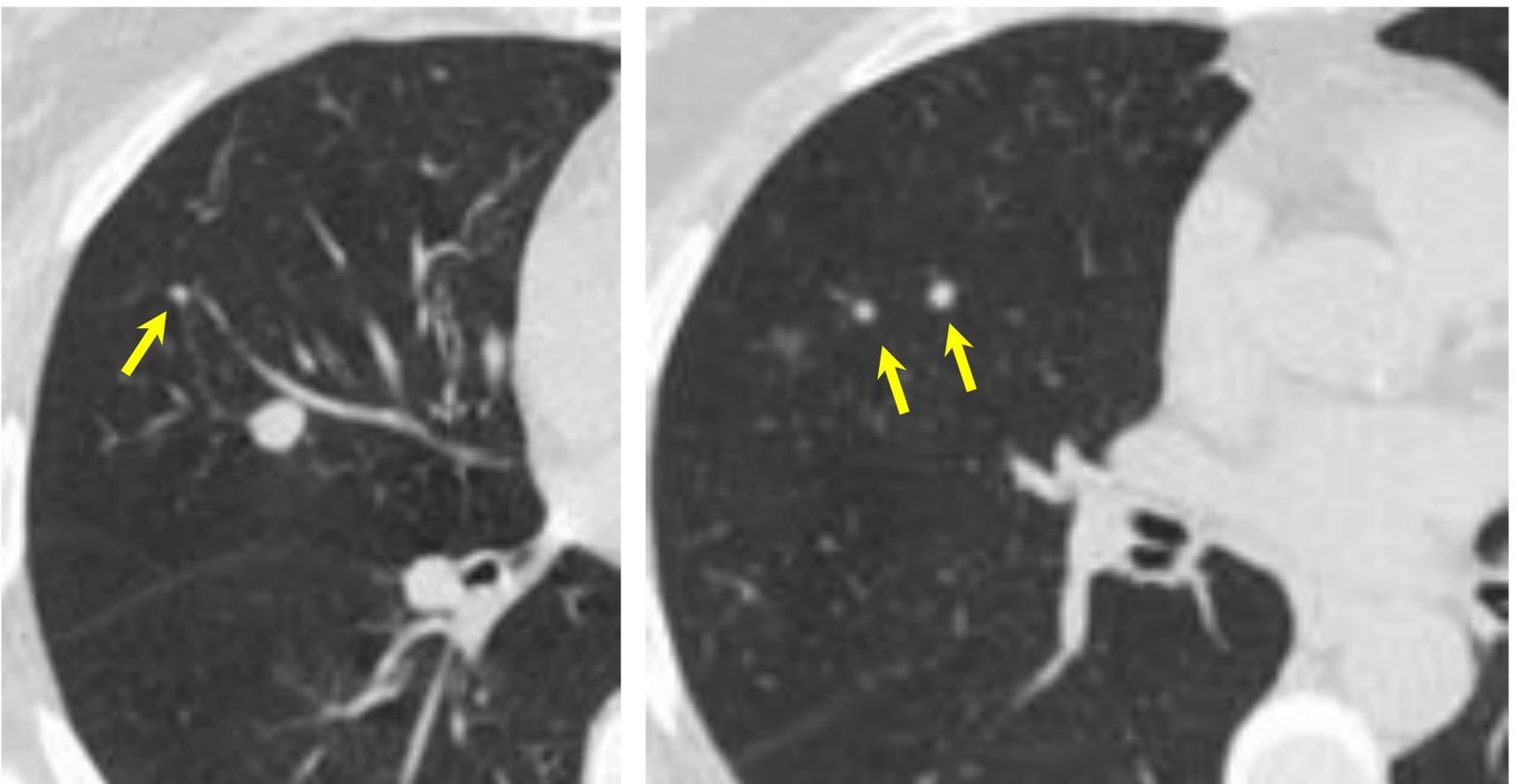
Tumorlets: proliferaciones nodulares de células NE de menos de 0.5 cm de diámetro máximo más allá de la membrana basal epitelial respiratoria.

### **Características generales de las proliferaciones NE:**

- Lesiones preneoplásicas de tumores NE (pueden coexistir con tumor carcinoide): hiperplasia de NEC y tumorlets.
- Adultos no fumadores: F / M 4: 1 (quinta-sexta década).
- Patrón obstructivo pulmonar.
- A veces asociado con bronquiolitis obliterante.
- Clínica:
  - Asintomática.
  - Tos o disnea progresiva.

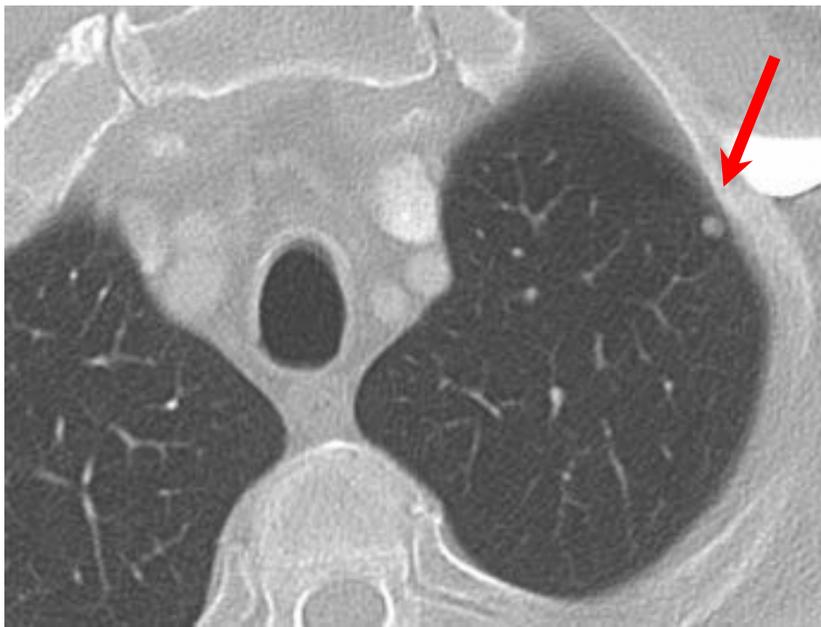
## Hallazgos de imagen:

- Nódulos pulmonares (<5 mm).
- Opacidades en vidrio deslustrado.
- Patrón de mosaico debido al atrapamiento aéreo.
- Engrosamiento nodular de la pared bronquial y bronquiectasias.

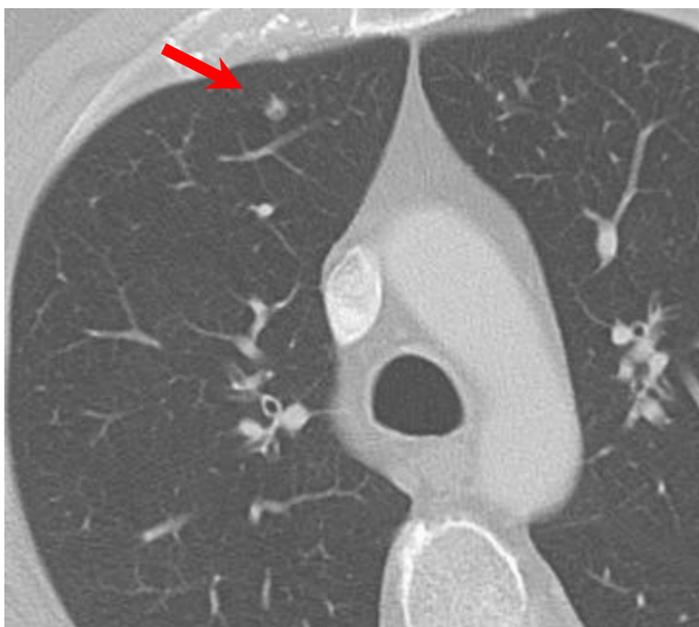


*Figura 4. Pequeño tumor carcinoide (7 mm) en lóbulo medio y varios tumorlets (flechas) en la misma área.*

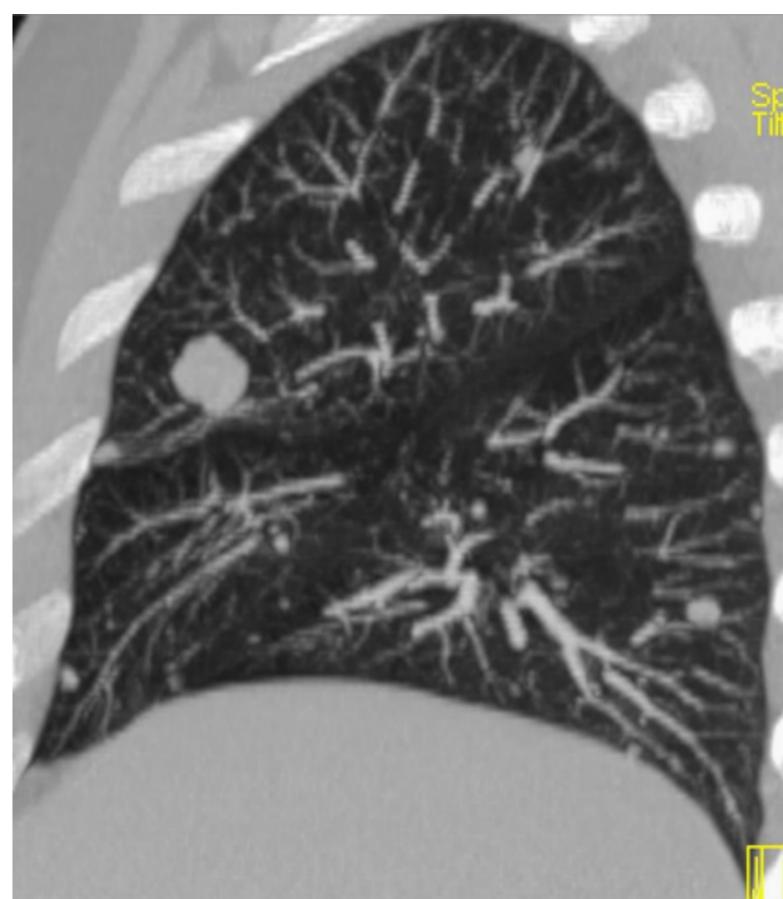
**2010:**



**2011:**



*Figura 5. Hombre de 71 años con múltiples nódulos pulmonares descubiertos incidentalmente. Algunos de ellos crecieron en el seguimiento con TC. Se resecaron seis nódulos en el lóbulo superior derecho correspondiendo con tumorlets y tumores carcinoides típicos. Se diagnosticó de DIPNECH.*

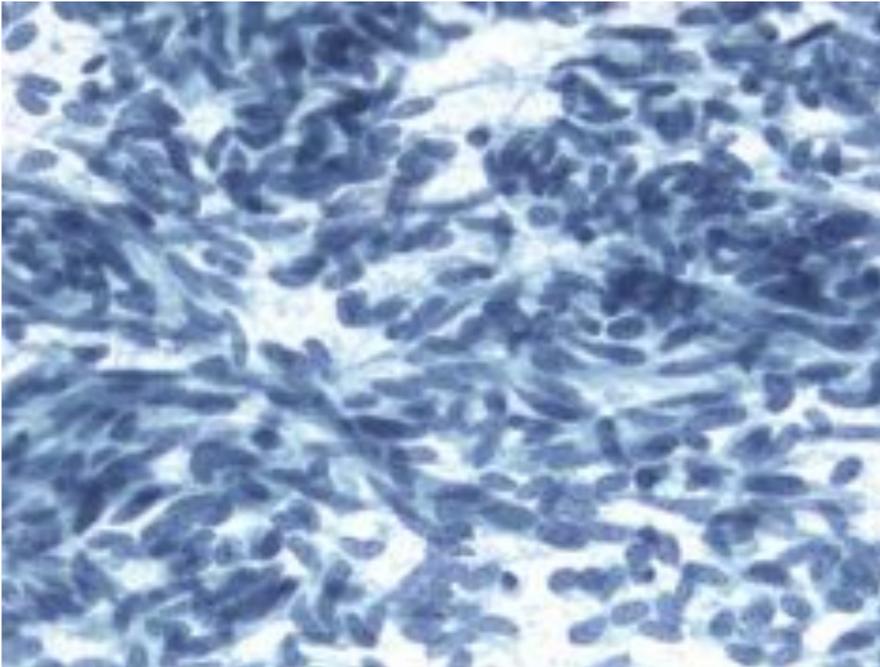


*Figura 6. Mujer de 75 años asintomática. Observación incidental de múltiples nódulos pulmonares bilaterales y bien definidos en TC. Se sospechó enfermedad metastásica sin encontrarse neoplasia primaria.*

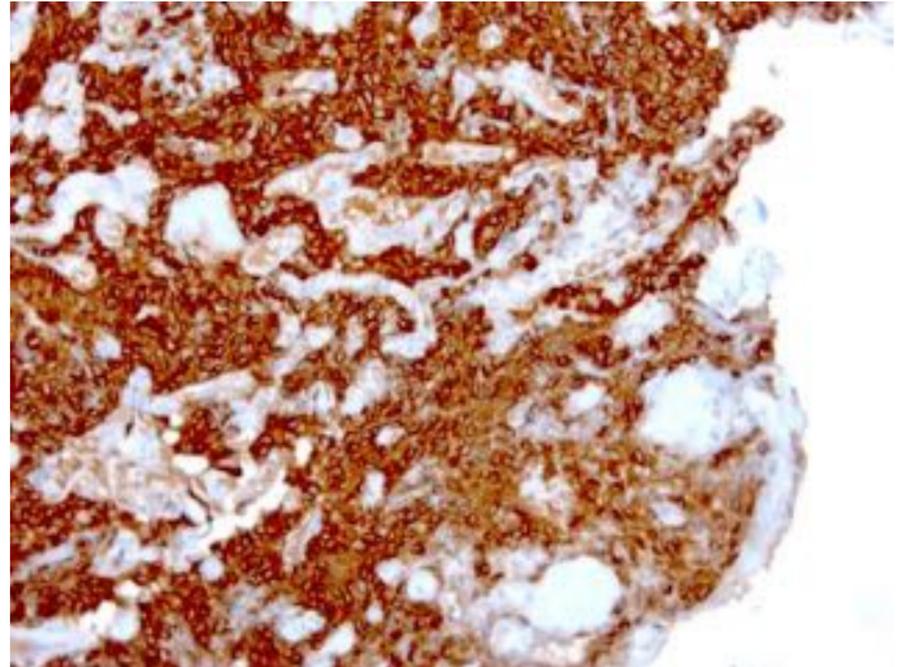
*Una punción-aspiración con aguja fina (PAAF) del nódulo más grande (2 cm) sugirió un tumor carcinoide. La resección quirúrgica confirmó DIPNECH, tumorlets y carcinoide típico en el lóbulo superior derecho.*

Los patólogos no pueden distinguir solo con la citología entre tumor carcinoide y tumorlet:

A.



B.



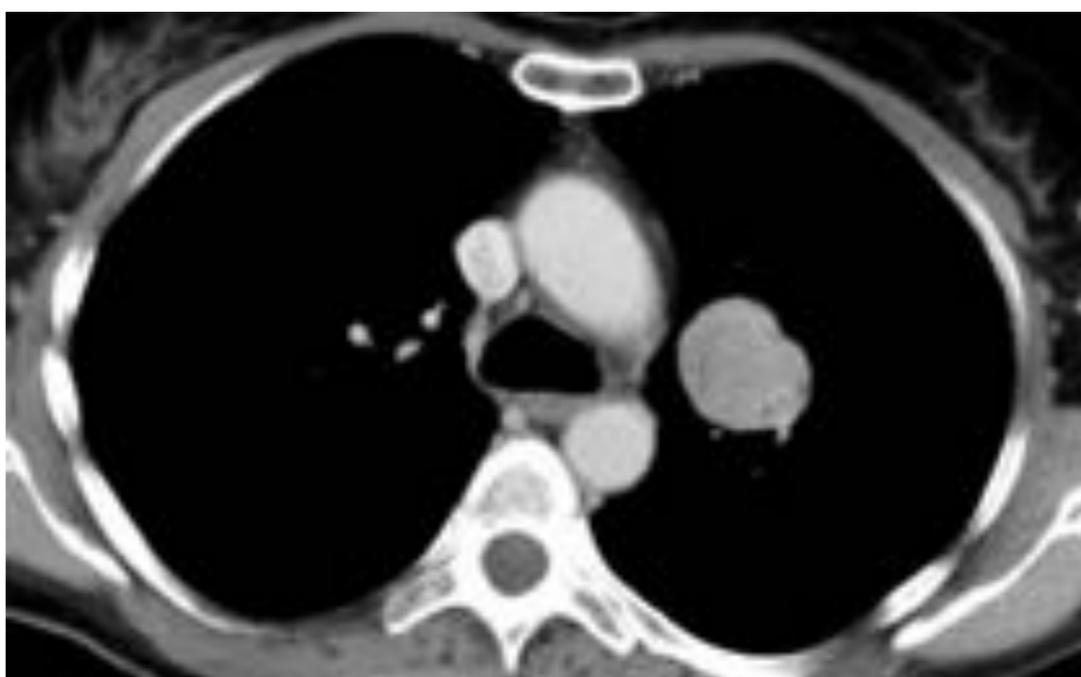
*Figura 7. A) Papanicolau X 20. Las células son monomórficas. Los núcleos son regulares, redondos u ovalados, con cromatina granular y sin nucléolos.*

*B) Tinción citoplasmática positiva con cromogranina.*

## TUMORES NE DE GRADO BAJO-INTERMEDIO:

### Características generales:

- Carcinoide típico (CT):
  - 80-90% de todos los tumores carcinoides.
  - No fumadores de 40-50 años.
  - Ligero predominio en mujeres.
  - Características clínicas:
    - Periféricos: 50% asintomáticos
    - Centrales: hemoptisis, tos o neumonía recurrente
    - Síndrome paraneoplásico poco frecuente (2%)



*Figura 8. Tumor carcinoide típico.*

*Mujer de 53 años con masa pulmonar redondeada, bien definida e hiperdensa.*

- Carcinoide atípico (CA):

- 10-20% de los tumores carcinoides.
- Fumadores 50-60 años.
- Ligero predominio masculino.
- Características clínicas:
  - Iguales que en tumor carcinoide típico.
  - Síndrome paraneoplásico más común (Síndrome de Cushing).

El tumor carcinoide es la neoplasia primaria pulmonar más común en niños y adolescentes.

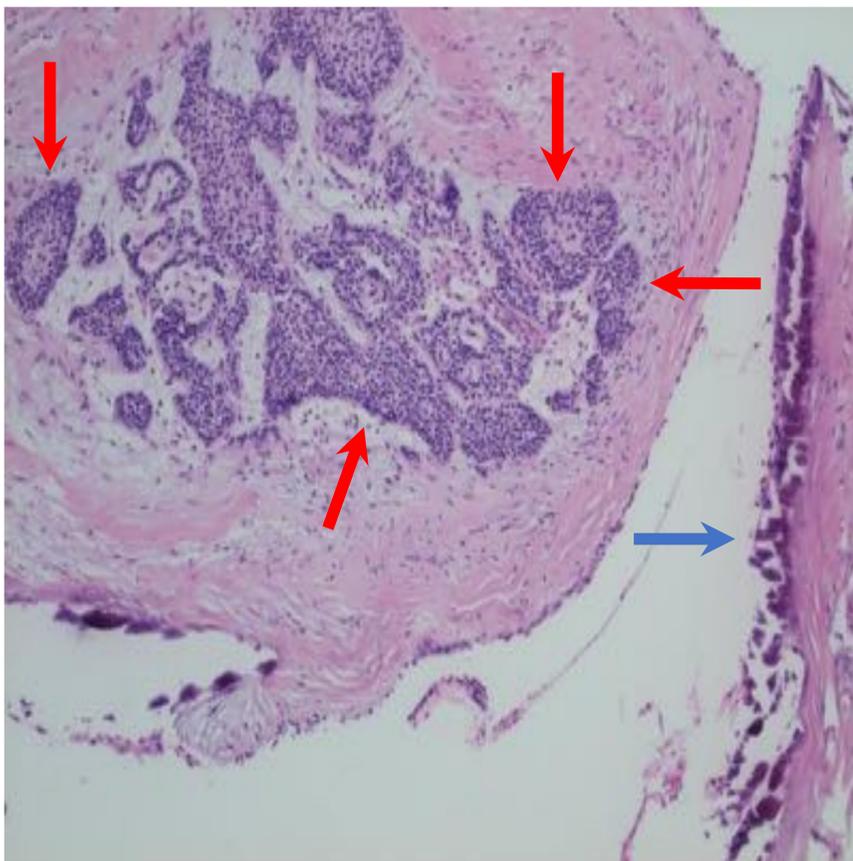
**Patología:**

Crecimiento de células NE más allá de la membrana basal.

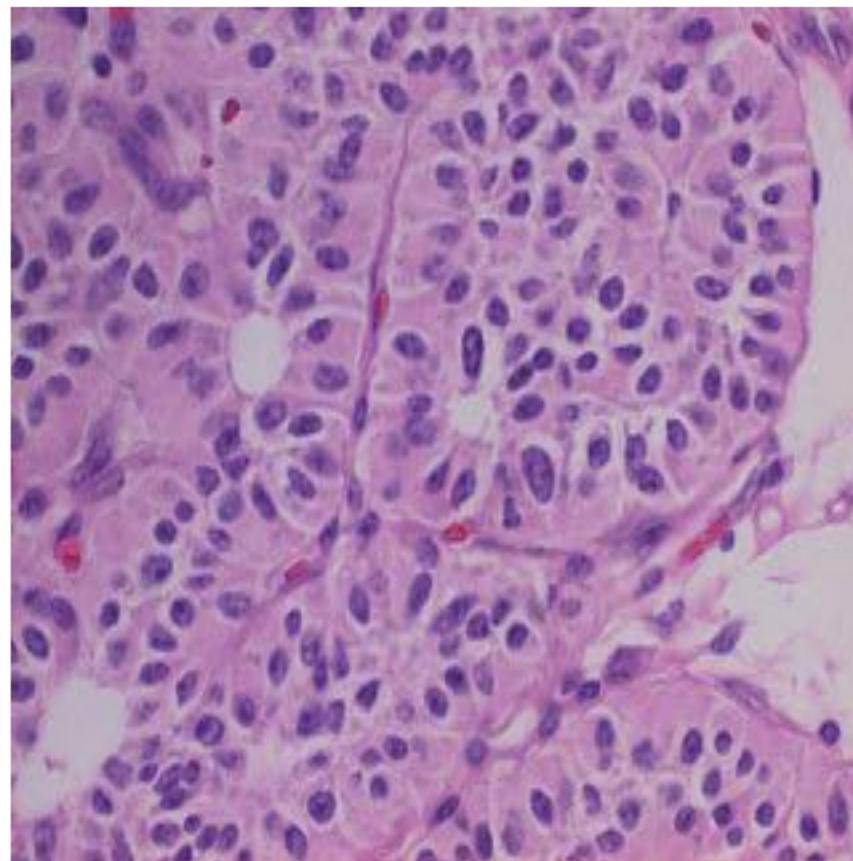
Tamaño > 0,5 cm (promedio 2-3 cm).

- Morfología de las células:
  - Poligonales y uniformes separadas por un estroma vascular prominente.
  - Patrón de crecimiento: organoide. Puede formar nidos, rosetas...
  - Citoplasma eosinofílico.
  - Núcleo: cromatina finamente dispersa, nucleolos pequeños o ausentes.
  
- Carcinoide típico: < 2 mitosis cada 2 mm.
- Carcinoide atípico: 2-10 mitosis cada 2 mm.
  
- Inmunohistoquímica:
  - Tinción positiva para cromogranina, sinaptofisina, CD 56
  - Ki 67: <5% en carcinoides típicos y 5-20% en atípicos
  
- \* Muy difícil diferenciar tumores carcionides típicos de atípicos en muestras muy pequeñas.

A.



B.

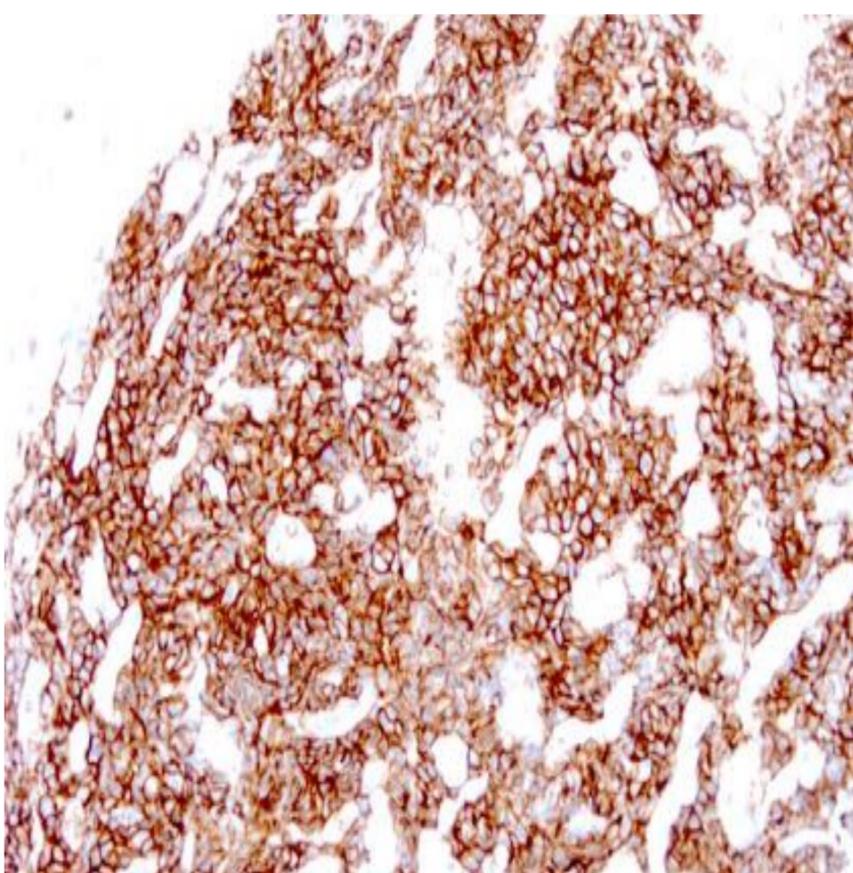


*Figura 9. Biopsia bronquial de tumor carcinoide típico.*

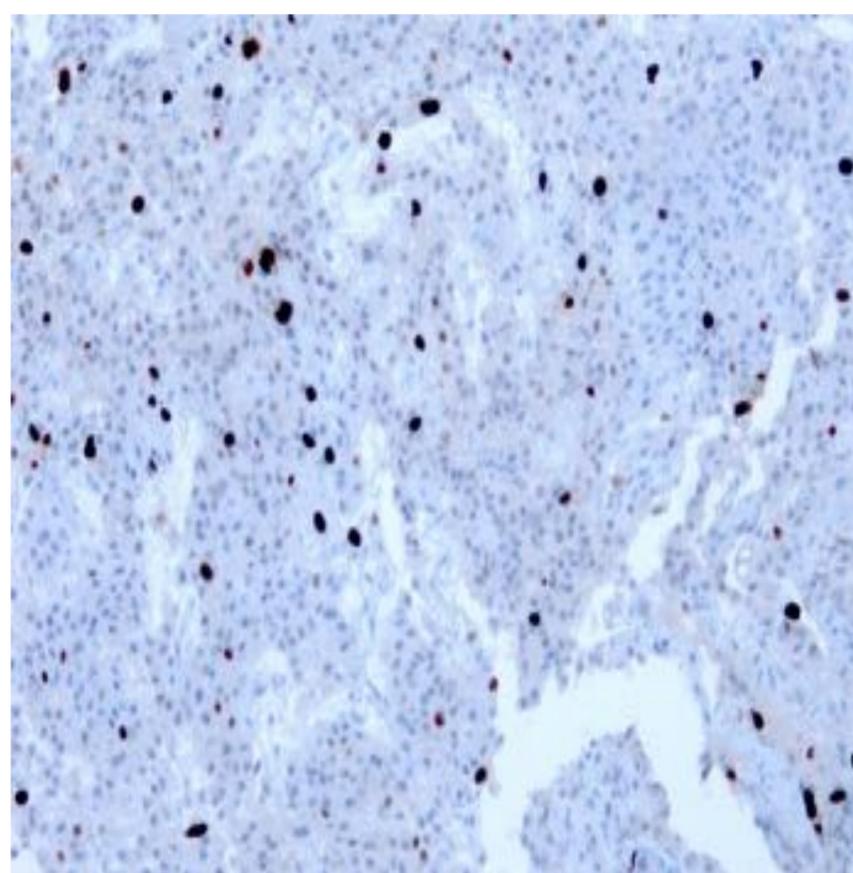
*A) Epitelio bronquial (flecha azul), nidos tumorales (flecha roja).*

*B) HE X 20. Células monomorfas en patrón organoide con núcleos redondos sin nucléolos.*

A.



B.



*Figura 10. A) Inmunotinción positiva para CD 56. B) Ki 67 <5%*

## PRESENTACIÓN TUMORES NE DE GRADO BAJO-INTERMEDIO:

- Centrales: en bronquio principal, lobar o segmentario, provocando:
  - Atelectasia distal y neumonitis obstructiva.
  - Bronquiectasias.
  - Atrapamiento aéreo.
  - Nódulo ubicado parcial o totalmente dentro del lumen.
  
- Periféricos: nódulo o masa con márgenes agudos.
  - Calcificación (30% en TCMD).
    - Más común en tumores centrales.
  - Marcado realce homogéneo.
  - Adenopatía hilar o mediastínica.
    - Por metástasis o hiperplasia.
  - Por lo general, no muestran un aumento de la actividad metabólica en el FDG-PET.

## Hallazgos por imagen grado bajo-intermedio:

Ambos comparten hallazgos similares, pero los t. carcinoides atípicos suelen mostrar:

- Mayor tamaño
- Ubicación más periférica
- Realce menos uniforme
- Más metástasis en los ganglios linfáticos
  - 5% CT y 50% CA

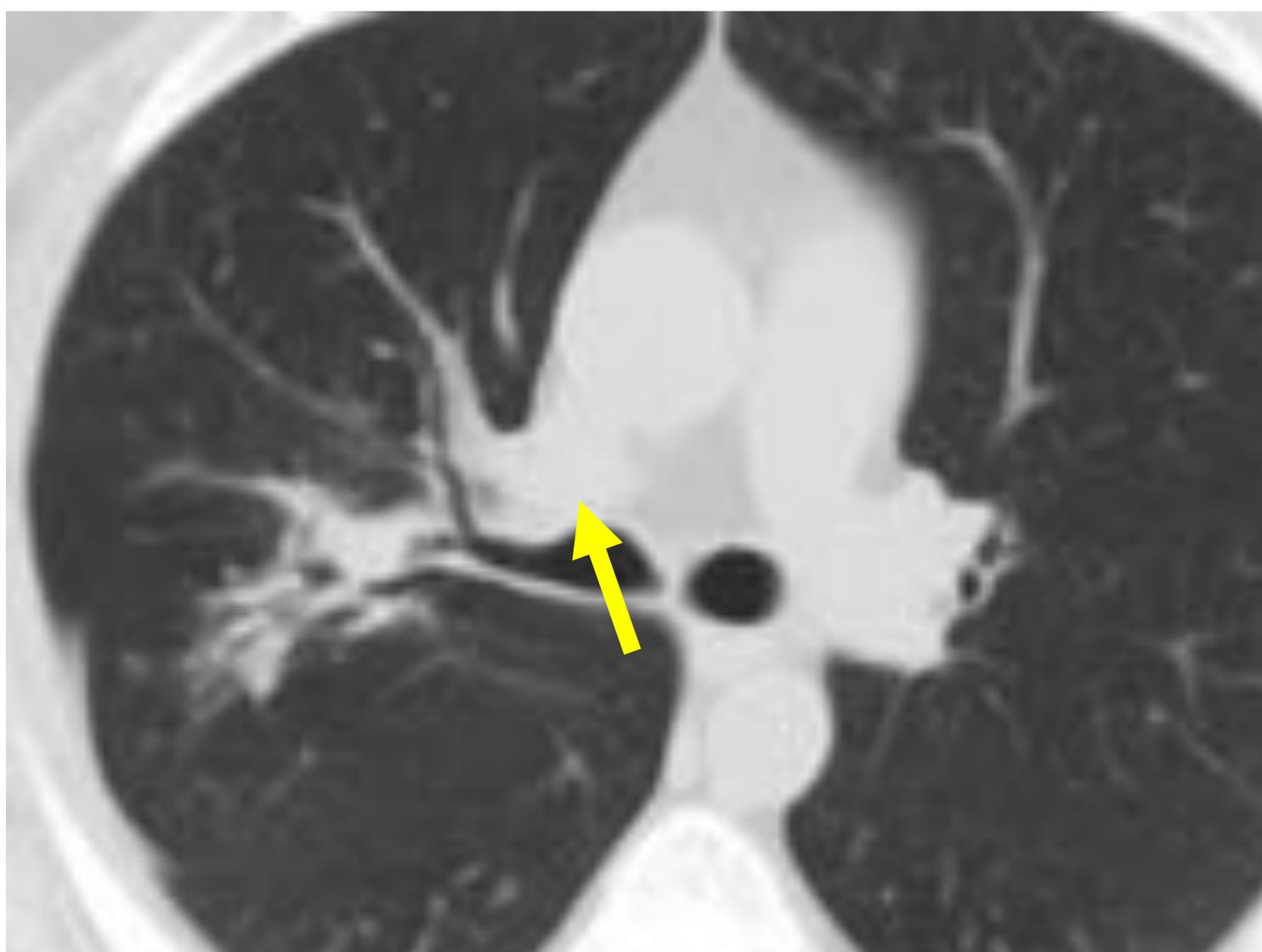


Figura 11. Hombre de 48 años con hemoptisis. Pequeño nódulo en segmento posterior del LSD (flecha), con taponamiento distal de moco.

## Tumor carcinoide típico

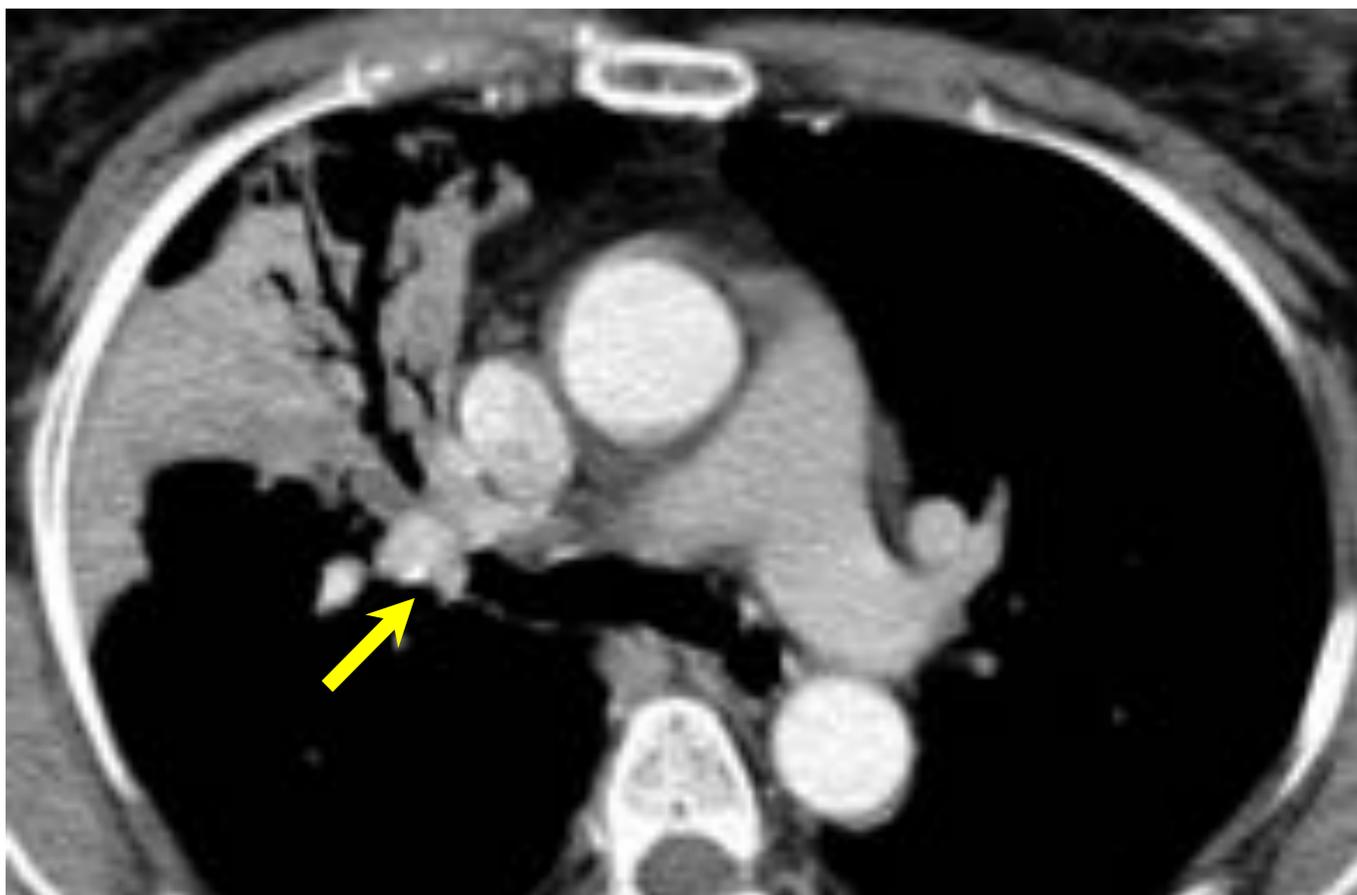
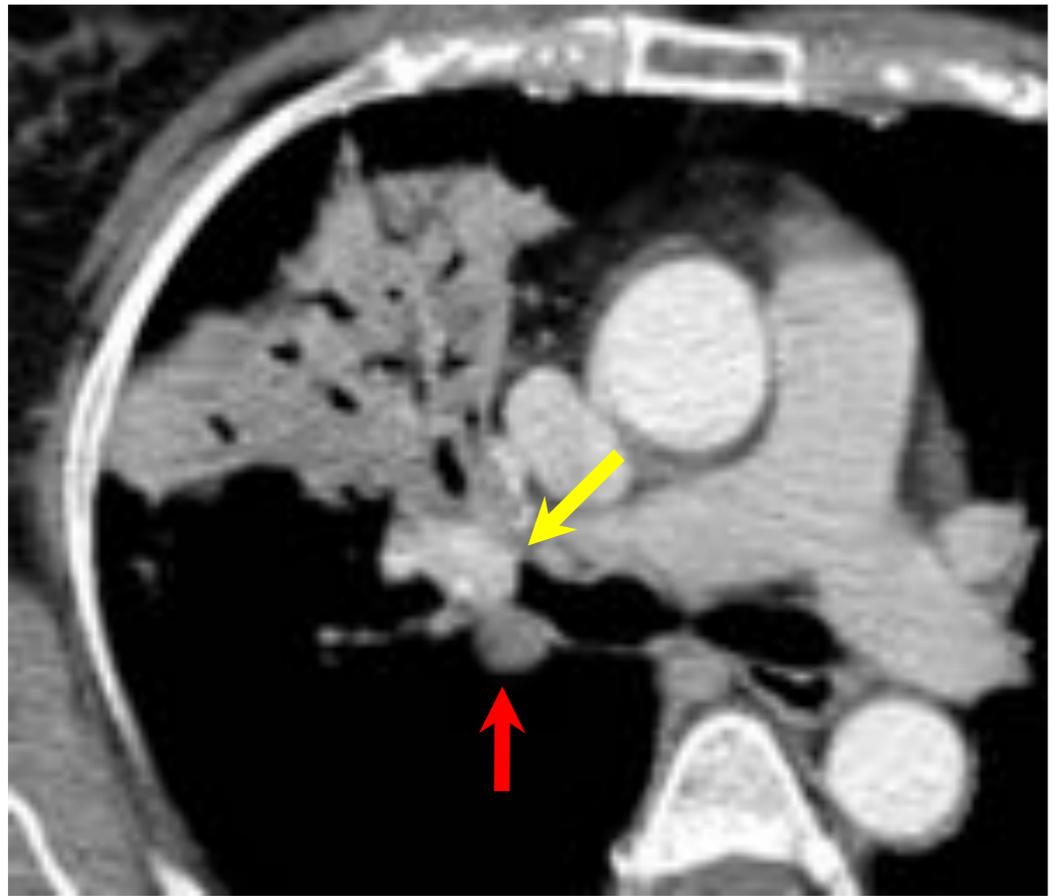


Figura 12. Mujer de 57 años con neumonías recurrentes en LSD. Nódulo hiperdenso con calcificaciones puntiformes (flecha amarilla) y neumonitis obstructiva. Ganglio linfático hilar ipsilateral ligeramente aumentado de tamaño (flecha roja).

## Tumor carcinoide típico

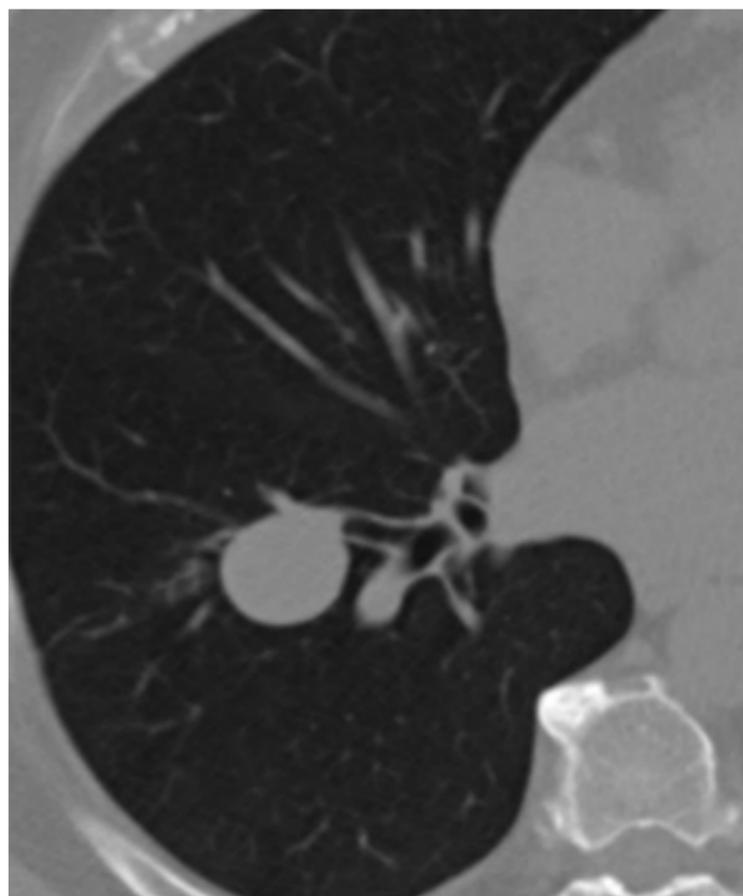
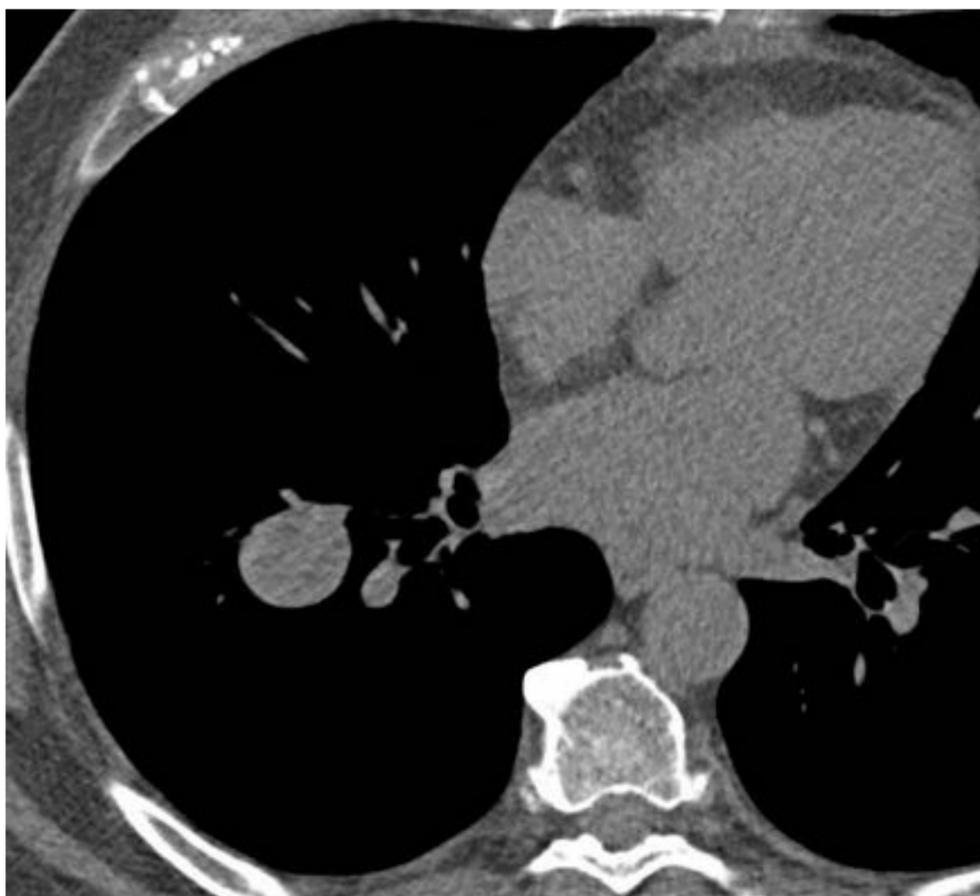


Figura 13. Hombre de 62 años. Incidentalmente se encontró un nódulo pulmonar solitario. La TC muestra un nódulo sólido y homogéneo, con márgenes circunscritos, en LID. El tumor sobresale en la luz de un bronquio segmentario.

A.

B.

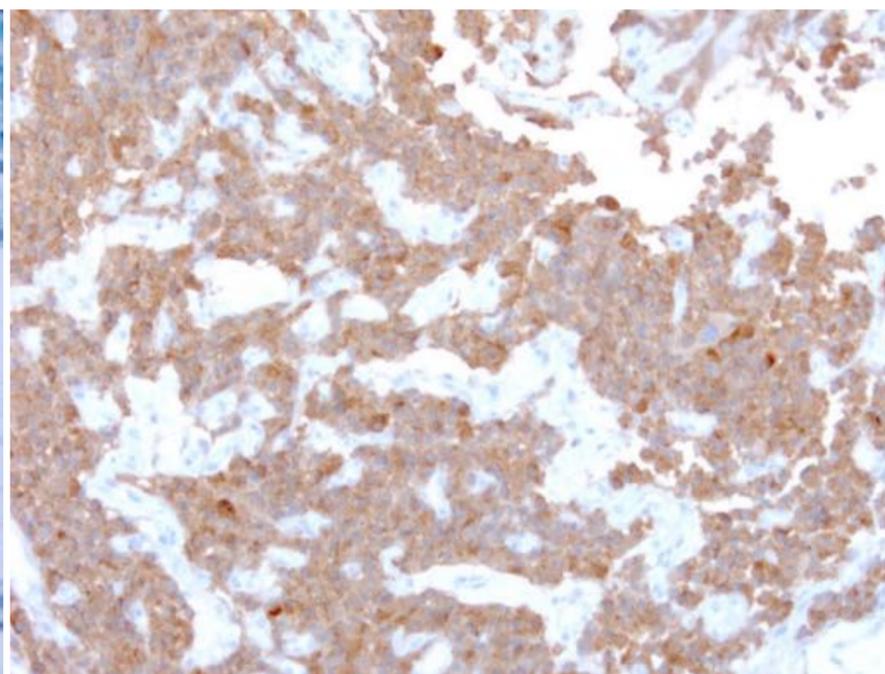
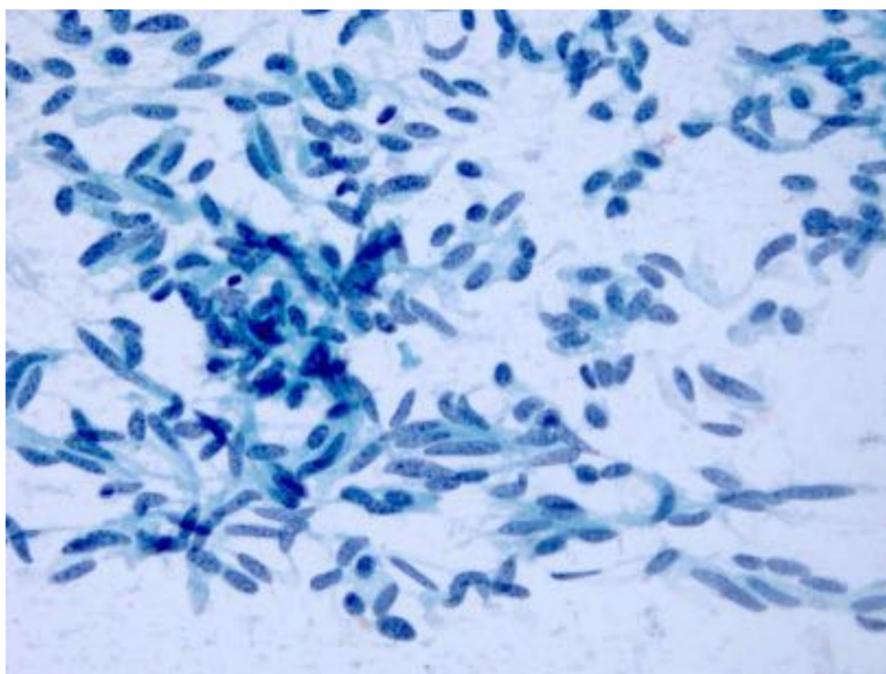


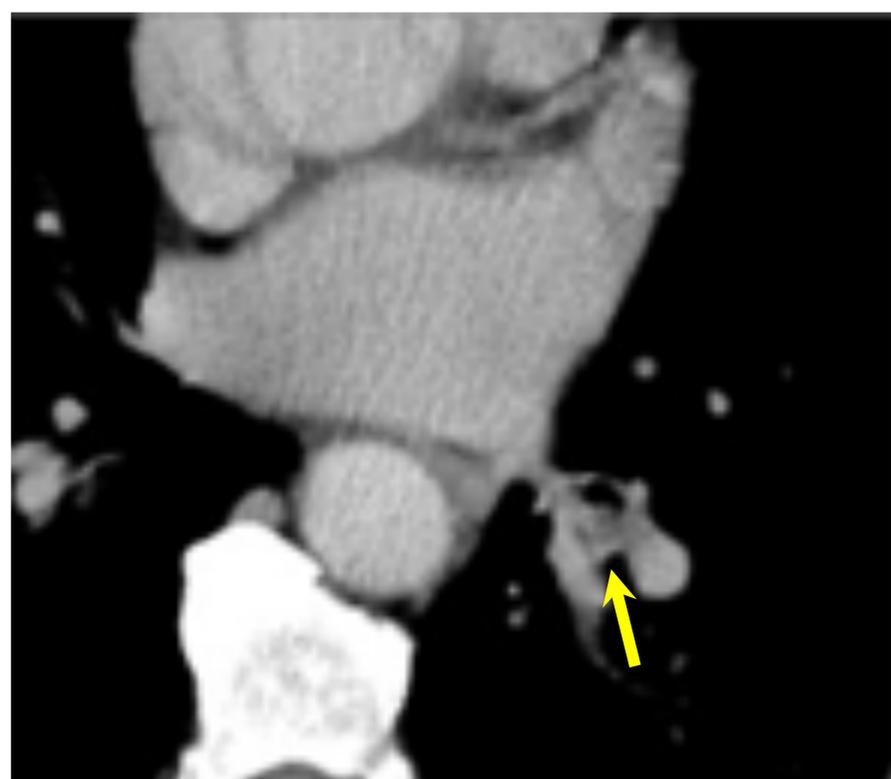
Figura 14. A) Papanicolau X 20. Células fusiformes monomórficas. Núcleos ovalados con cromatina granular.  
B) Sinaptofisina X 20. Inmunotinción citoplásmica positiva.

## Tumor carcinoide atípico

A.



B.



C.

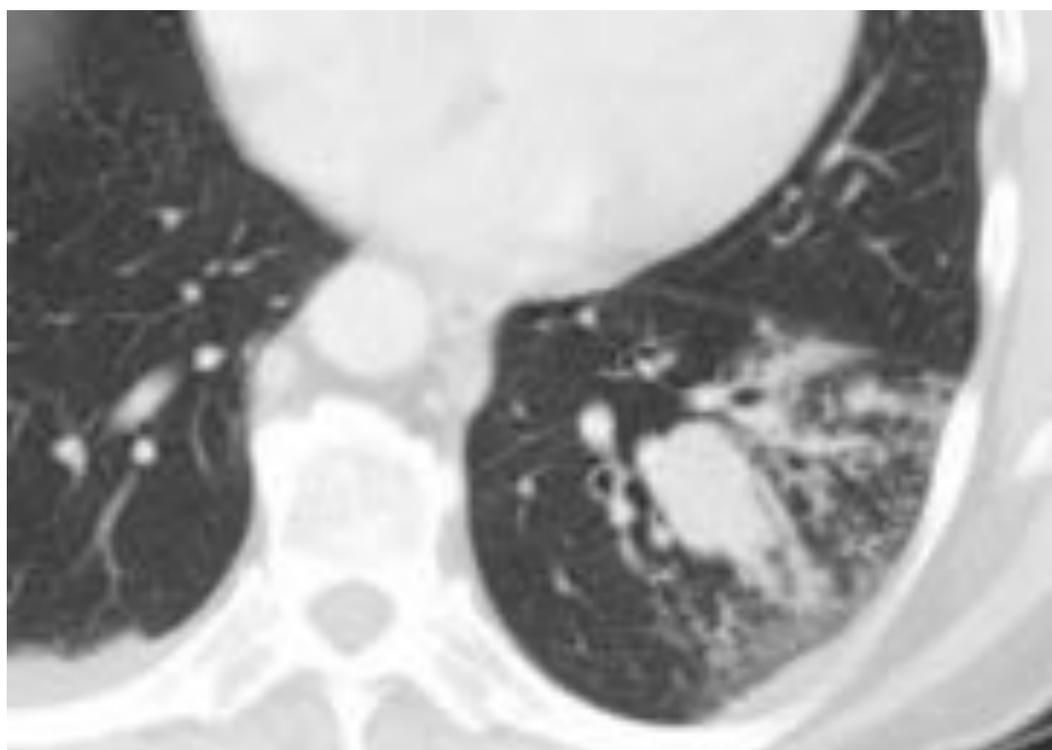


Figura 15. Hombre de 64 años con fiebre y dolor en el pecho.  
A) Masa hiperdensa bien definida en LII. Minúscula calcificación excéntrica (flecha roja).

B) Tiene un pequeño componente intraluminal (signo de "la punta del iceberg", flecha amarilla).

C) Neumonitis peritumoral.

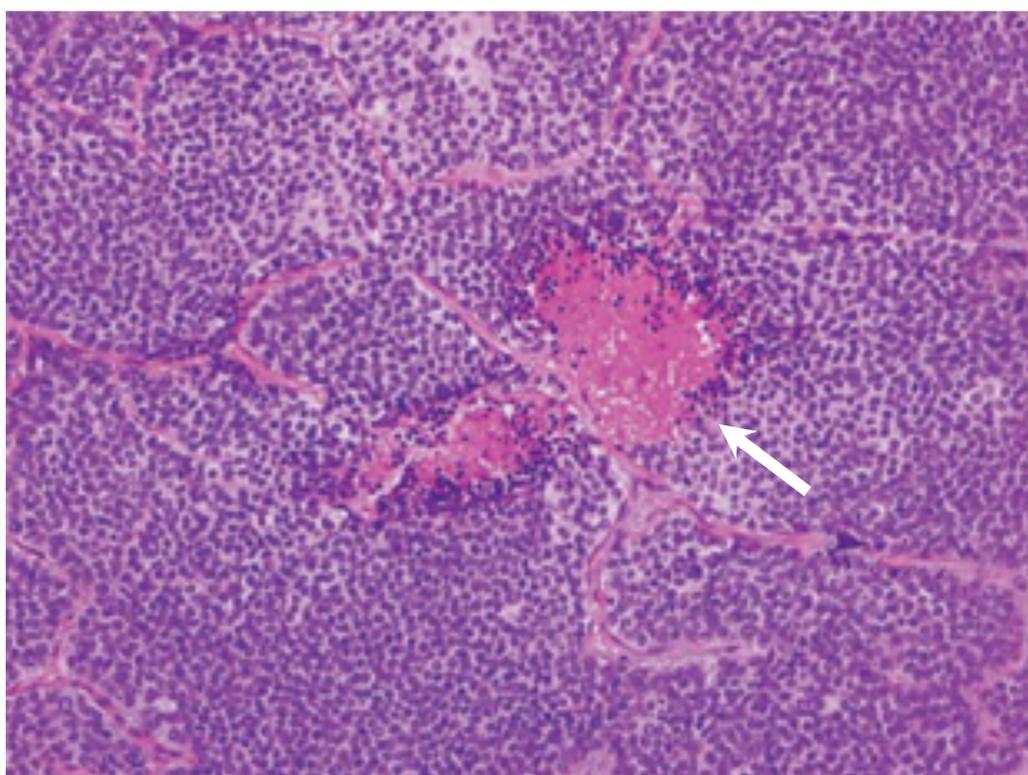


Figura 16. HE x 10. Nidos sólidos de células tumorales con necrosis (flecha).

## **TUMORES NE DE GRADO ALTO: Carcinoma NE de células grandes**

En 1991, el carcinoma NE de células grandes (LCNEC) se propuso como una categoría separada dentro de los tumores neuroendocrinos pulmonares:

- Características morfológicas e inmunohistoquímicas comunes a los tumores neuroendocrinos y características morfológicas de los carcinomas de células grandes
- La supervivencia a cinco años es peor que otras variantes de cáncer de pulmón de células no pequeñas

### **Características generales:**

- 3% de todos los cánceres de pulmón primario
- 19% de los tumores NE de pulmón
- Fumadores (alrededor del 85%)
- H > M (2,5-7:1)
- Séptima década

- Clínica:

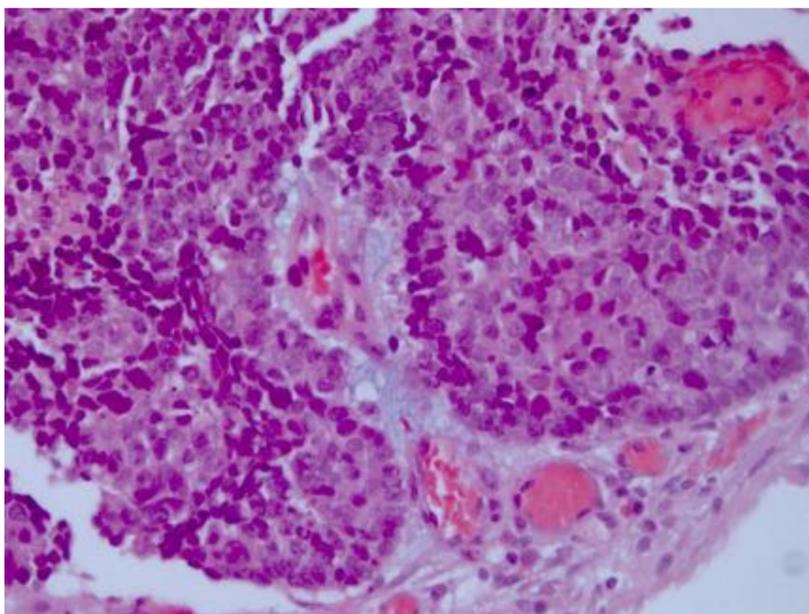
- Nódulo sintomático (24%)
- Tos, hemoptisis y/o disnea.
- Dolor torácico, pérdida de peso...
- Neumonía post-obstructiva.

## Patología

- Morfología NE: patrón de crecimiento organoide
  - > 10 mitosis por 2 mm
  - Necrosis
  - La morfología celular permite la diferenciación del carcinomas pulmonares de células pequeñas:
    - Células grandes
    - Núcleo: cromatina granular variable, nucléolos frecuentes, relación citoplasma-núcleo baja

- IH: positividad para marcadores NE; Ki 67: 50-100%

A)



B)

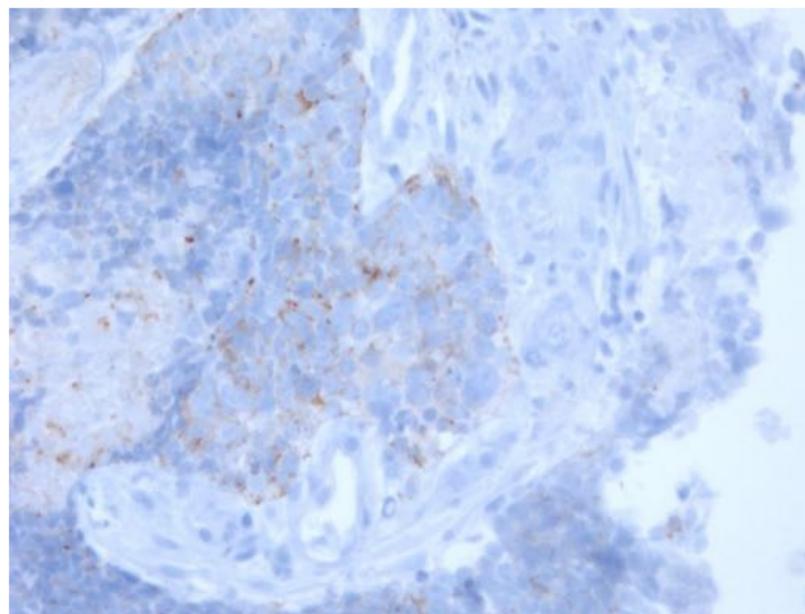


Figura 17. A) HE x 40. Nidos tumorales de células pleomórficas con gran citoplasma y núcleos grandes con cromatina clara y nucléolos.

B) Tinción positiva para cromogranina.

## Hallazgos por imagen tumores NE grado alto célula grande:

- Similar a otros tumores pulmonares de células no pequeñas:
  - Nódulo o masa pulmonar periférica (más común)
  - Masa central  $\pm$  atelectasias obstructivas/ taponamiento de moco distal.
  - Lóbulos superiores en 63%
  - Tamaño: 3-4 cm
  - Derrame pleural
  - Ganglios linfáticos mediastínicos

## Carcinoma NE de células grandes

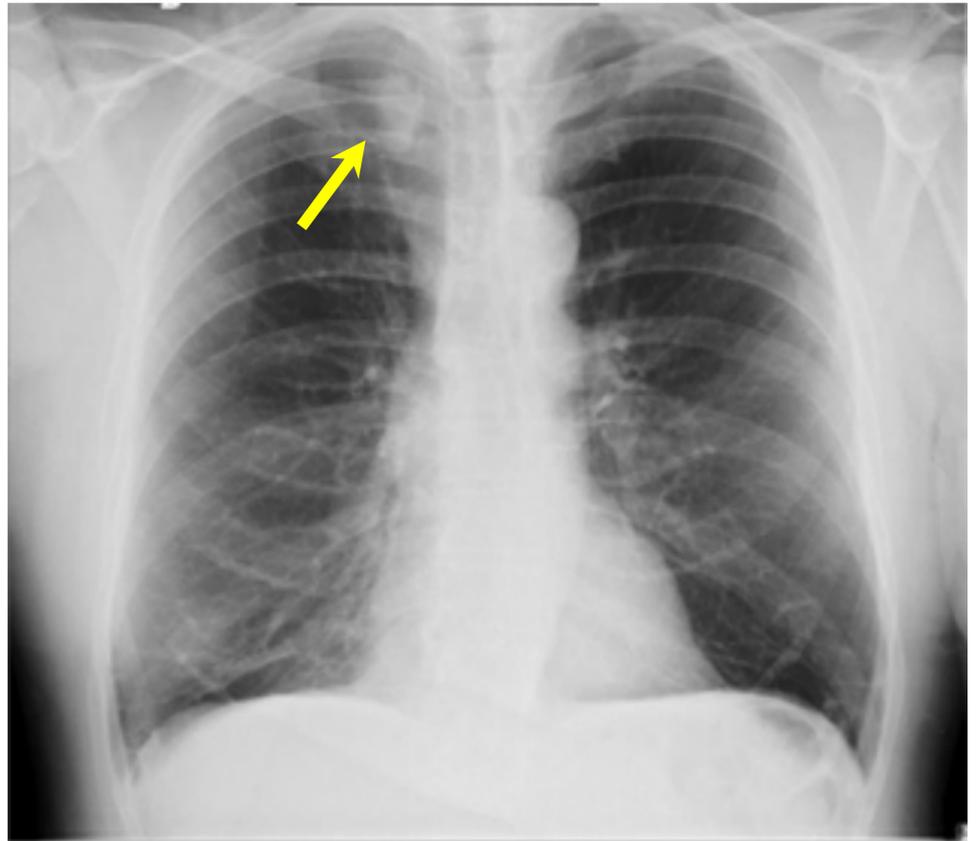


Figura 18. Hombre de 56 años fumador, con fractura patológica de húmero (izquierda) y nódulo solitario en ápex pulmonar derecho (flecha amarilla).

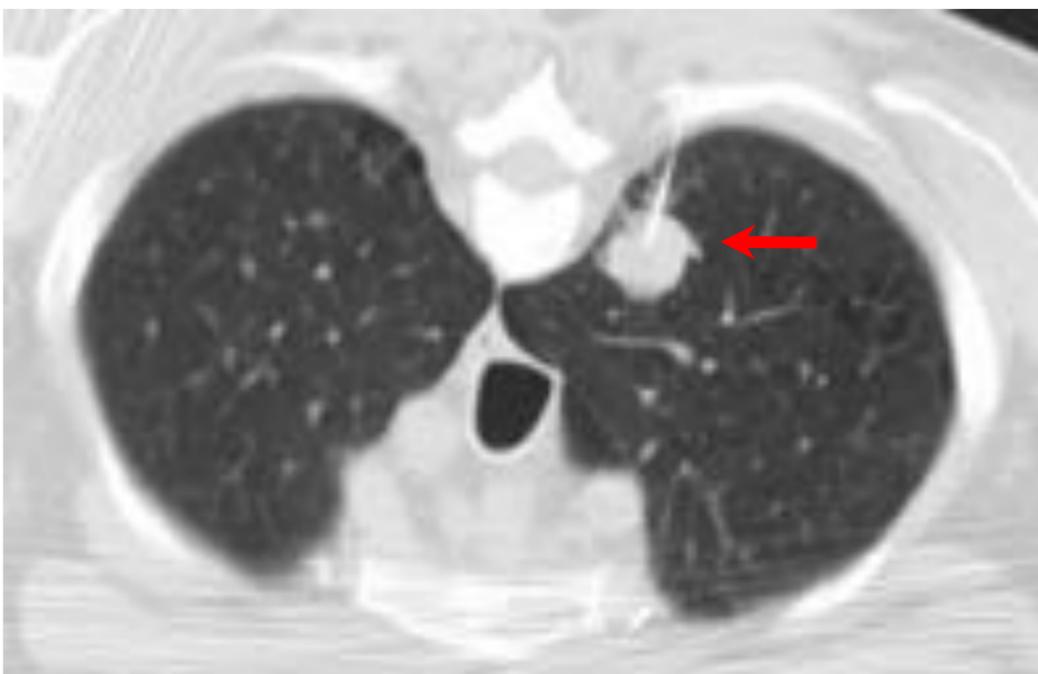
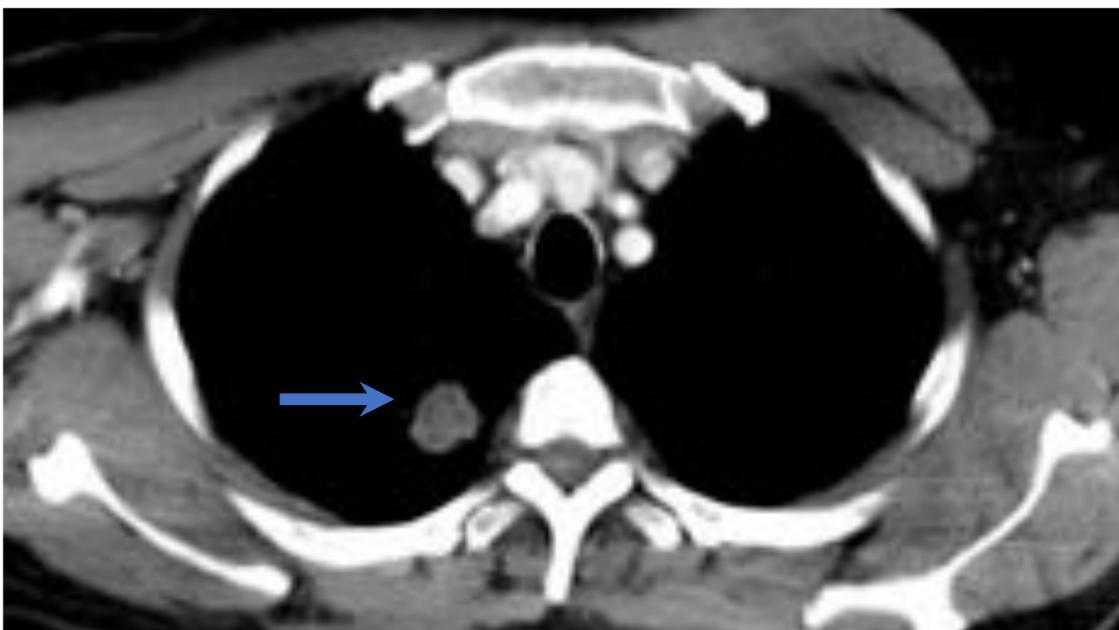


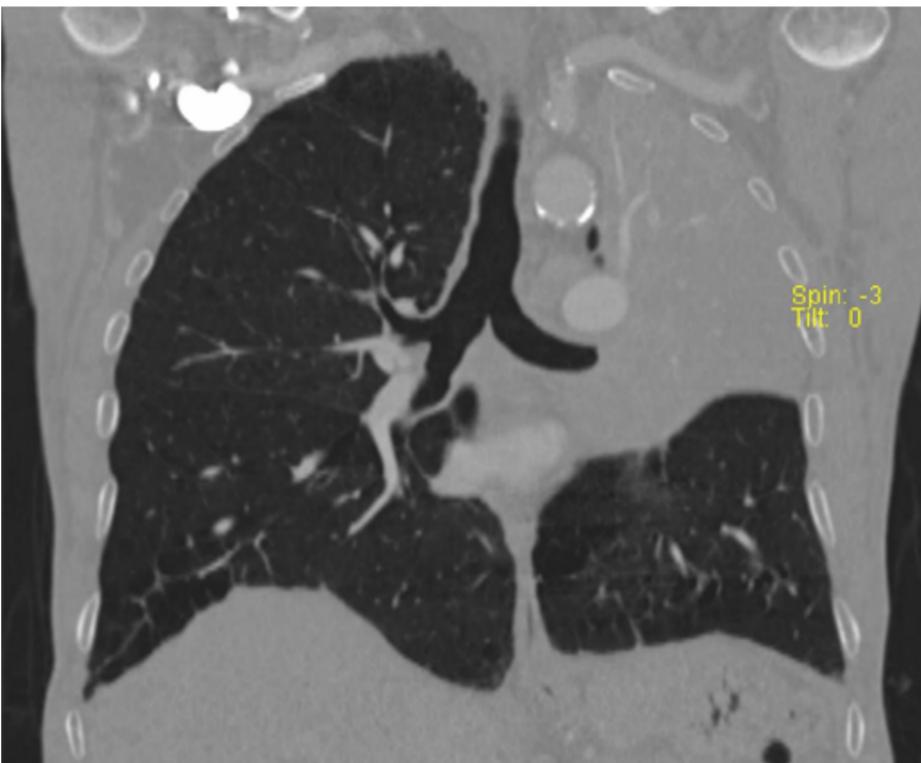
Figura 19. Nódulo hipodenso en el LSD (flecha azul) de aspecto necrótico confirmado mediante punción aspiración con aguja fina (PAAF) (flecha roja).

## Carcinoma NE de células grandes

A)



B)



C)

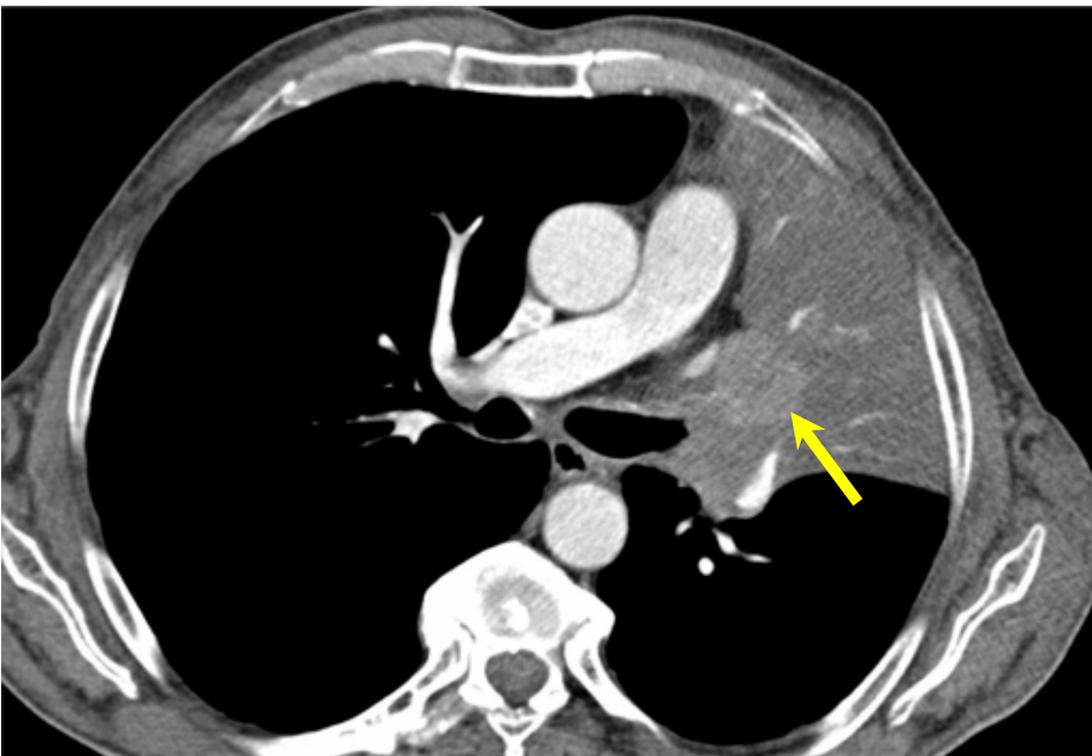


Figura 20. Hombre fumador de 71 años con hemoptisis y síndrome constitucional.

A) Radiografía simple de tórax: atelectasia de LSI.

B) y C) TC: masa hiperdensa central (flecha) que provoca atelectasia obstructiva.

El diagnóstico histológico se realizó mediante biopsia broncoscópica.

## Carcinoma NE de células grandes

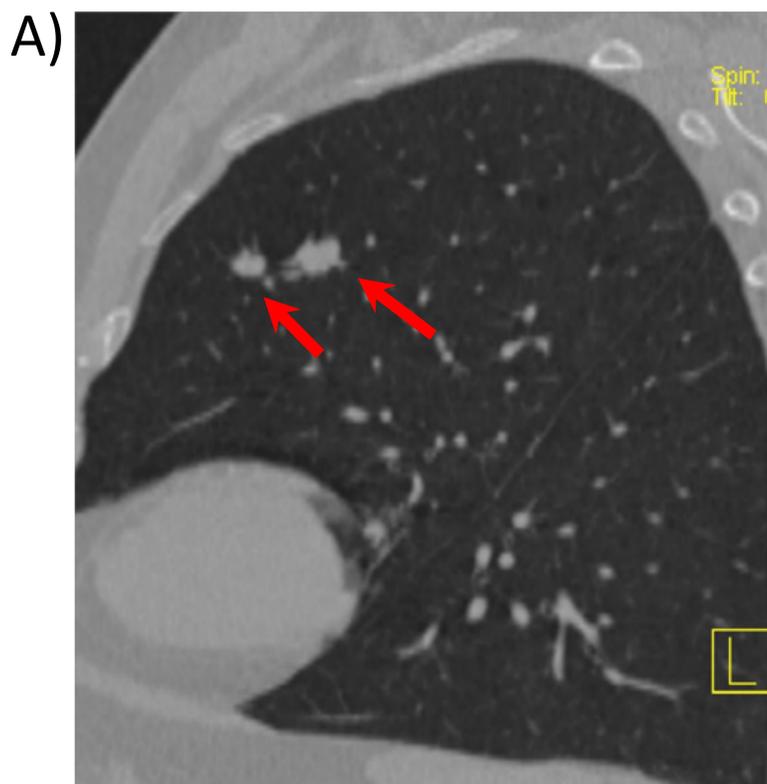
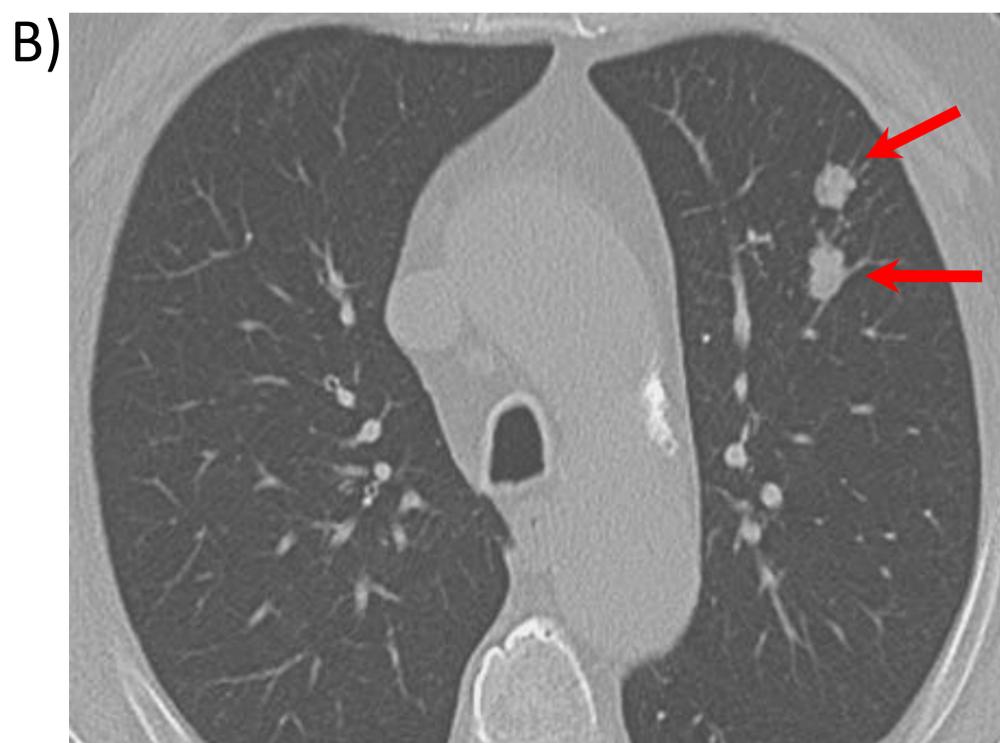
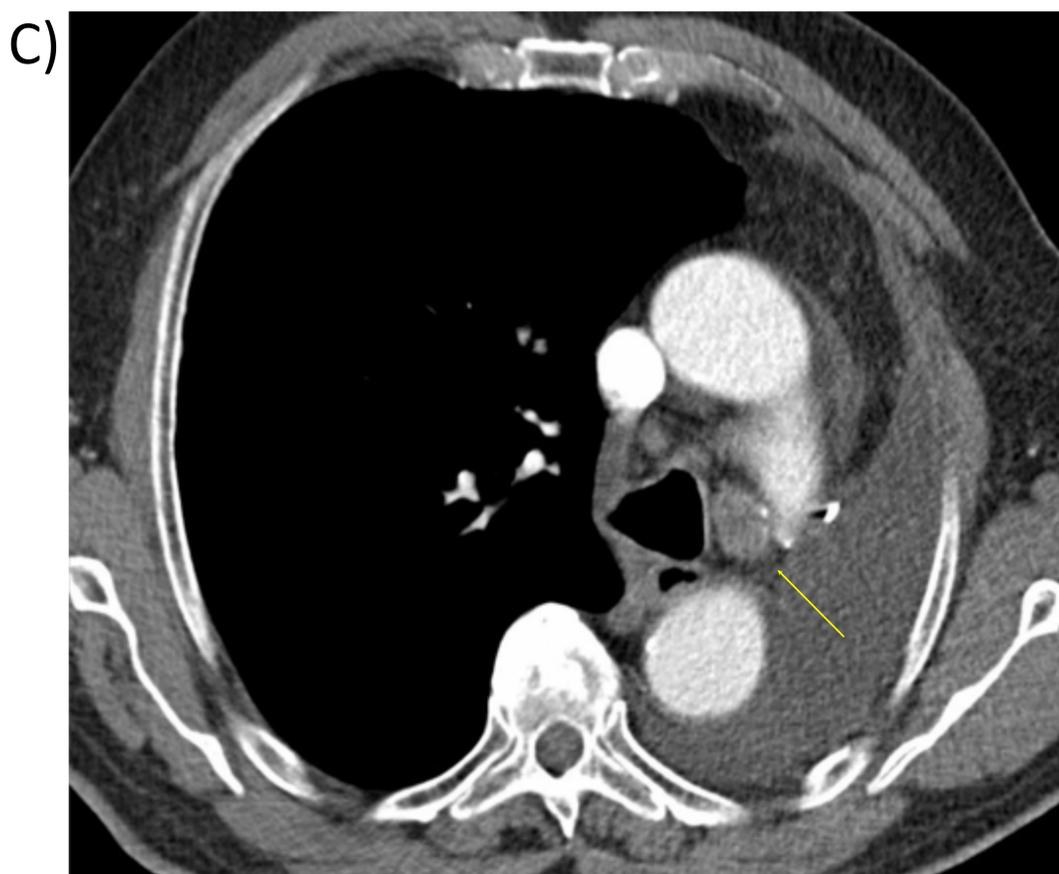


Figura 21. Hombre exfumador de 82 años con opacidad pseudonodular en el pulmón izquierdo, detectada de forma incidental en una radiografía simple de tórax.



A) Y B) La TC preoperatoria mostró dos pequeños nódulos espiculados en el LSI (flechas rojas). No se observaron ganglios linfáticos mediastínicos agrandados.

C) TC después de la neumonectomía: un ganglio linfático agrandado en la ventana aortopulmonar (flecha amarilla) sugirió recurrencia.



## **TUMORES NE DE GRADO ALTO: Carcinoma NE de células pequeñas**

### **Características generales:**

- 20% de todos los ca. primarios de pulmón
- Fuerte asociación con el tabaquismo
- H > M
- Séptima década
- 2/3 pacientes: diseminación extratorácica al diagnóstico
- Clínica:
  - Disnea, tos, hemoptisis, disfagia, ronquera
  - Neumonía postobstructiva
  - Síndrome de la vena cava superior (10%)
  - Síntomas constitucionales
  - Síndromes paraneoplásicos: SIADH, Cushing, Lamber-Eaton

La 7ª edición del sistema de estadificación TNM propone el uso de TNM para todos los tipos de tumores de pulmón NE, incluidos el CPCP y los tumores carcinoides.

## Patología

Las muestras pequeñas (aspiración fina, biopsia central o biopsia broncoscópica) son diagnósticas en casi todos los casos.

- Características morfológicas:

- Células redondas a fusiformes que crecen en láminas y nidos.
- Tamaño celular pequeño (citoplasma escaso)
- Núcleo: nucléolos inconsípicos o ausentes
- La necrosis es común y a menudo extensa
- Alta tasa mitótica (60-80 x 2 mm<sup>2</sup>)

- Tinciones inmunohistoquímicas. Deben incluirse:

- Pancitoqueratina: tiñe carcinomas en general.
- TTF1: indica origen pulmonar.
- CD 45: descarta origen linfoide.
- Ki 67: índice de proliferación celular.
- Marcadores NE: CD 56, cromogranina y sinaptofisina.

## Hallazgos por imagen

- Ubicación central (90-95%), que surge de los bronquios principales o lobares:
  - Grandes adenopatías mediastínicas e hiliares (que comprimen vasos mediastínicos)
  - Masa pulmonar contigua o distante
  - Atelectasia obstructiva
- Ubicación periférica (5-10%): aislar el nódulo pulmonar
- Derrame pleural
- Metástasis a distancia: hueso, cerebro, hígado, suprarrenales.

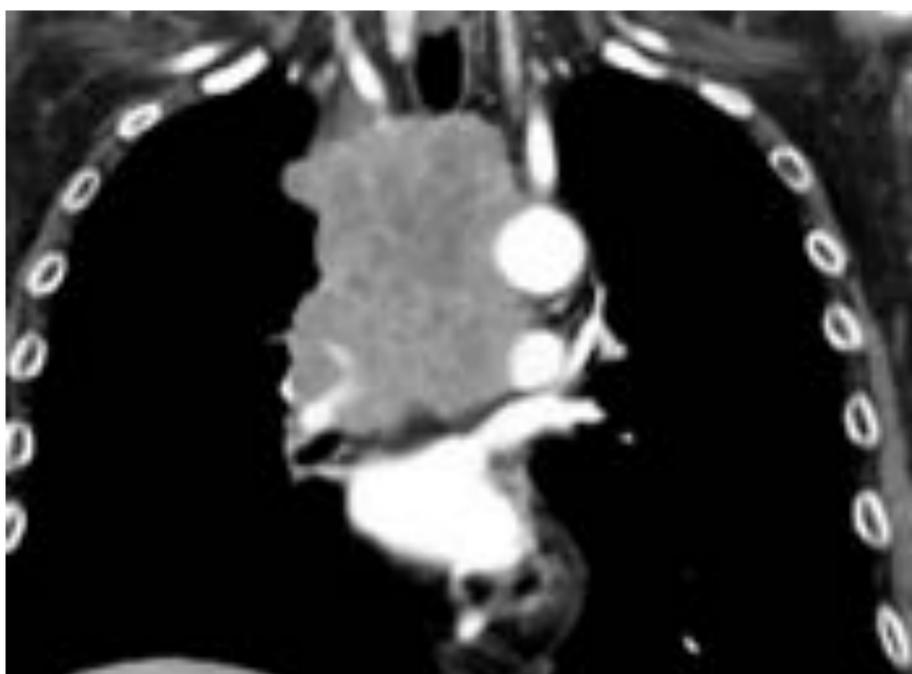


Figura 22. Tumor pulmonar de células pequeñas típico: la TC muestra una gran masa mediastínica.

## Carcinoma pulmonar de células pequeñas

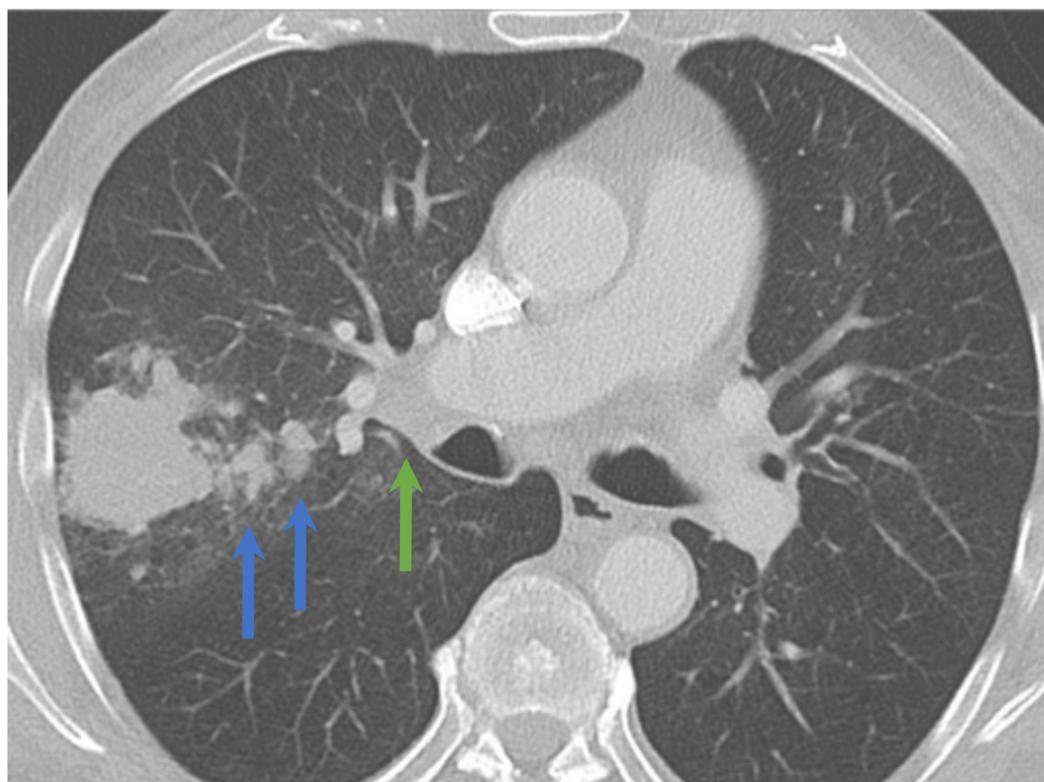
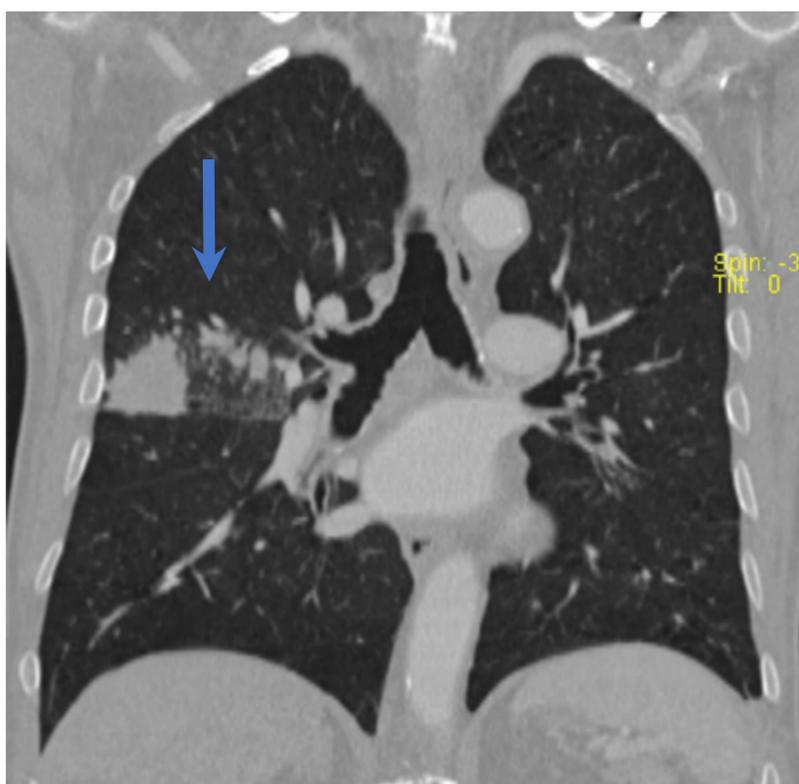


Figura 23. Hombre de 80 años que presentó disnea y fiebre. TC: lesión focal lobulada periférica con pequeños nódulos satélite (flechas azules) en LSD. Ganglio linfático hilar ipsolateral (10 mm) (flecha verde).

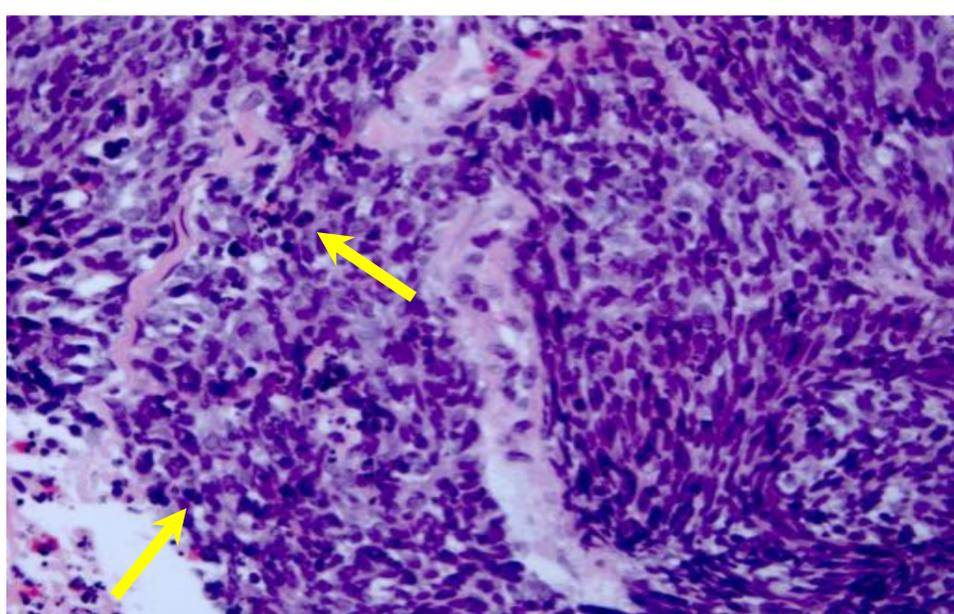


Figura 24. HE X 40. Láminas sólidas de células pequeñas con escaso citoplasma y núcleos pequeños con cromatina granular fina y nucléolos ausentes. Alto índice mitótico (flechas amarillas).

## PRONÓSTICO Y TRATAMIENTO:

### **DIPNECH**

- La mayoría de los pacientes tienen un pronóstico excelente con un curso clínico estable
- Manejo:
  - Seguimiento estrecho clínico y por imagen
  - Terapia antiasmática para los síntomas respiratorios.
- En pacientes con desarrollo tumoral NE: resección completa y disección del ganglio linfático

### **DIPNECH progresivo**

En algunos pacientes, la enfermedad puede inducir una importante limitación de su estado clínico.

- Las opciones terapéuticas pueden ser:
  - Escisión quirúrgica
  - Terapia biológica
  - El trasplante de pulmón se puede considerar en la bronquiolitis obliterante

## Tumores carcinoides

- Carcinoide típico (CT): generalmente se maneja con cirugía conservadora, dependiendo de la ubicación del tumor.
  - El procedimiento quirúrgico más común es la lobectomía (particularmente en tumores centrales)
  - Resección limitada, posible para tumores periféricos.
  - Supervivencia a 5 años: 92-100%
    - Excelente supervivencia (incluso con metástasis linfáticas).
  
- El carciinoide atípico (AC): requiere un abordaje quirúrgico más agresivo:
  - Lobectomía y disección de ganglios linfáticos
  - Supervivencia a 5 años:
    - casi 100% con N0
    - 80% con N1
    - 20% con N2

- Enfermedad metastásica:
  - Mejor manejo quirúrgicamente
  - Resistente a la quimioterapia y radioterapia

## **Tumores NE de alto grado**

- Carcinoma NE de células grandes (LCNEC):
  - Supervivencia a 5 años 15-57%:
    - Peor supervivencia que otros carcinomas de células no pequeñas
    - Tratamiento: cirugía y quimioterapia adyuvante posterior (cisplatino)
- Carcinoma de pulmón de células pequeñas:
  - 5 años de supervivencia 5%
  - Tratamiento:
    - Quimioterapia de primera línea (ectopósido + cisplatino o carboplatino)
    - La radioterapia concomitante para el control local se usa a menudo para tratar la enfermedad mediastínica voluminosa
    - Estadios iniciales (estadio I): resección quirúrgica

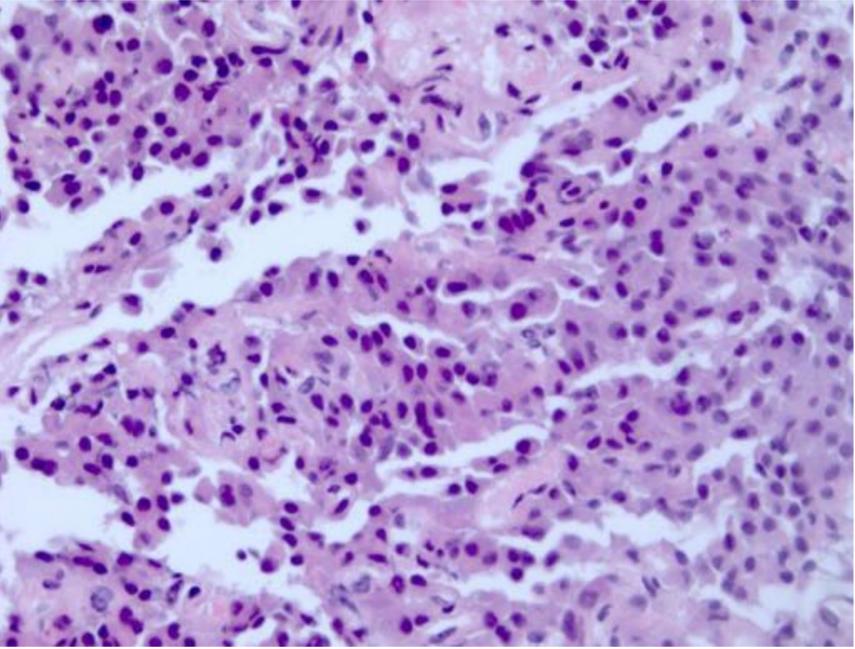
# Resumen del espectro de los tumores neuroendocrinos de pulmón

C  
L  
A  
S  
I  
F  
I  
C  
A  
C  
I  
Ó  
N  
O  
M  
S  
2  
0  
0  
4

Bajo grado

< 2 mitosis

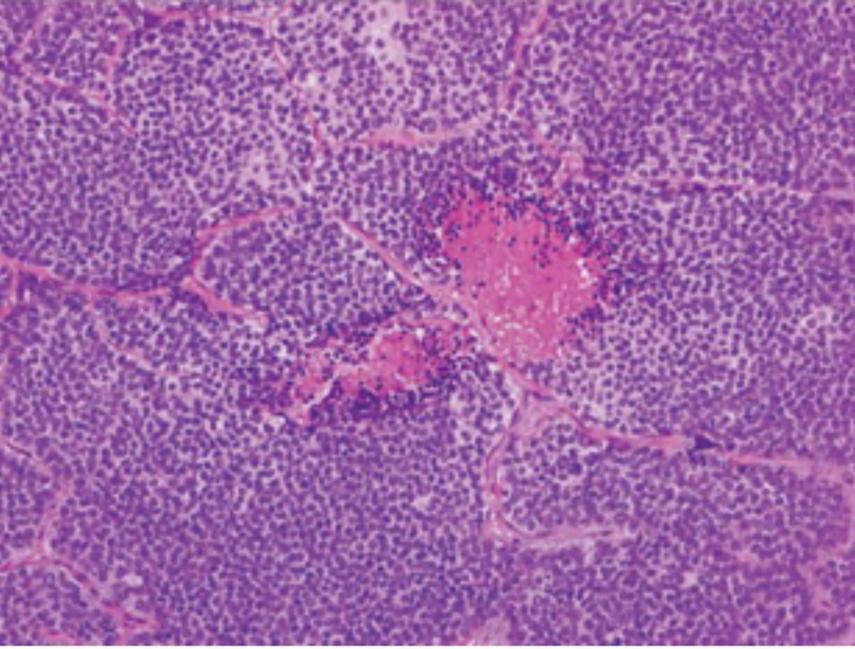
Carcinoide típico



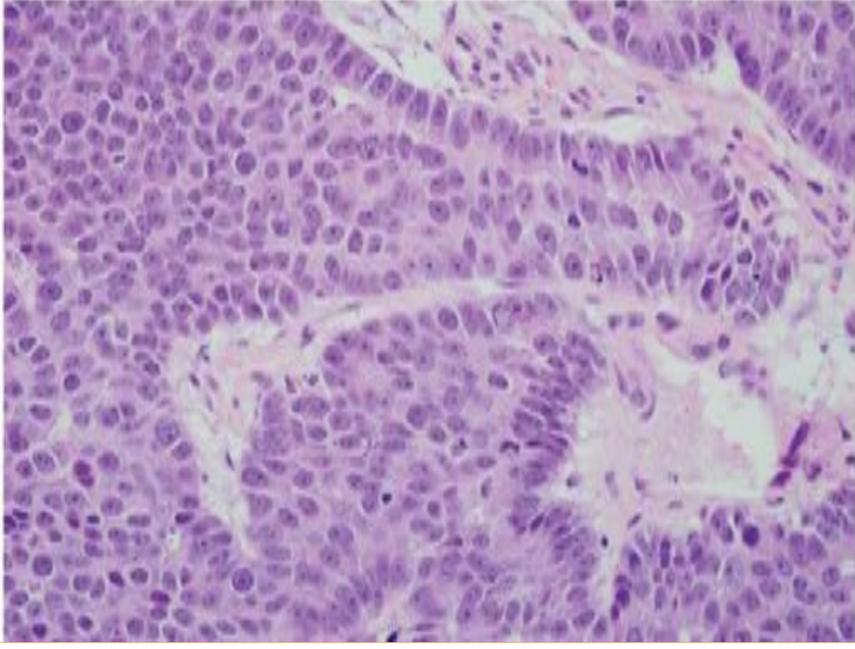
Grado intermedio

2-10 mitosis

Carcinoide atípico



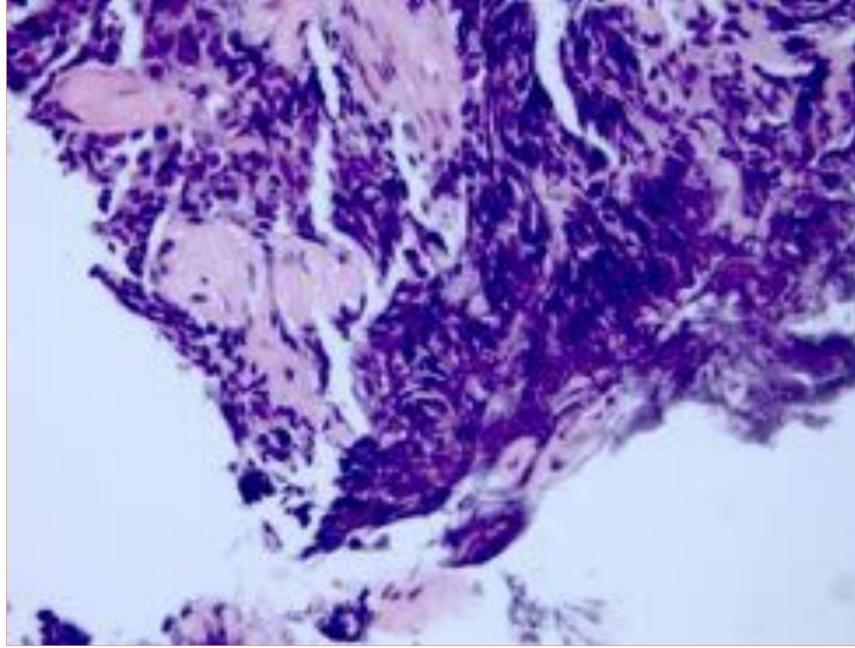
Carcinoma NE células grandes



Alto grado

>10 mitosis

Carcinoma NE células pequeñas



## Conclusiones:

- El DIPNECH es una entidad rara que se está describiendo con más frecuencia en los últimos años. Representa la manifestación más temprana de la enfermedad pulmonar NE.
- El DIPNECH a veces se diagnostica erróneamente como enfermedad metastásica.
- El diagnóstico de SCLC, TC y AC se puede establecer en muestras pequeñas. La inmunohistoquímica (tinción positiva para marcadores NE) es realmente útil para confirmar el diagnóstico.
- El LCNEC es difícil de diagnosticar en biopsias pequeñas. Por lo general, requiere biopsia pulmonar quirúrgica.
- Se recomienda el sistema TNM para estadificar tumores NE.
- Los tumores NE representan el 20-25% de las neoplasias invasivas de pulmón.
- Los radiólogos deben pensar en ellos en el diagnóstico diferencial de las neoplasias pulmonares.
- TC, AC y SCLC a menudo tienen características radiológicas características. El conocimiento de los mismos, integrado con la información clínica, puede permitirnos impulsar el diagnóstico correcto.

## Referencias:

- W D Travis. Advances in neuroendocrine lung tumors. *Annals of Oncology* 21: vii65–vii71, 2010
- D B Flieder, M F Vazquez. Lung tumors with Neuroendocrine morphology: a perspective for the new millenium. *Radiol Clin of NA* 2000; 38: 563-577.
- Semin Chong, Kyung Soo Lee, Myung Jin Chung, et al. Neuroendocrine tumors of the lung: clinical, pathological and imaging findings. *Radiographics* 2006; 26: 41-58.
- C W Koo, J P Baliff, D A Torigian, et al. Spectrum of Pulmonary Neuroendocrine Cell Proliferation: Diffuse Idiopathic Pulmonary Neuroendocrine Cell Hyperplasia, Tumorlet, and Carcinoids. *AJR* 2010; 195: 661-668.
- B I Gustafsson, M Kidd, A Chan, et al. Bronchopulmonary Neuroendocrine tumors. *Cancer* 2008; 113: 5-20.
- A Gorshtein, DJ Gross, D Barak, et al. Diffuse Idiopathic Pulmonary Neuroendocrine cell hyperplasia and the Associated Lung Neuroendocrine Tumors. *Cancer* 2012; 118; 612-19.