

Trabajo de Fin de Grado

Carcinoma Neuroendocrino de Células Grandes de Pulmón



Universidad de Valladolid
Facultad de Medicina
Grado de Medicina

Marta Carmona Villanueva
Tutora: Patricia Diezhandino García
Cotutor: Rafael López Castro

Servicio de Oncología del Hospital Clínico Universitario de Valladolid
Valladolid, 31 de mayo de 2025

ÍNDICE:

1-INTRODUCCIÓN:	4
1.1- Características patológicas:	4
1.2- Presentación clínica:	4
1.3- Perfil molecular e Inmunohistoquímica:	5
1.4- Factores pronósticos:	6
1.5- Tratamiento:	6
1.5.1- <i>Enfermedad en etapa temprana:</i>	7
1.5.2- <i>Enfermedad localmente avanzada:</i>	7
1.5.3- <i>Enfermedad avanzada:</i>	8
1.6- Perspectiva futura:	8
1.6.1- <i>Terapia dirigida:</i>	8
1.6.2- <i>Inmunoterapia:</i>	9
2-OBJETIVOS:	9
3-MATERIALES Y MÉTODOS:	10
4-RESULTADOS:	11
4.1- CARACTERÍSTICAS DE LA COHORTE ANALIZADA:	11
4.2- TRATAMIENTO RECIBIDO:	12
4.2.1- <i>Tratamiento de 1ª Línea:</i>	12
4.2.2- <i>Tratamiento 2ª Línea:</i>	12
4.2.3- <i>Radioterapia</i>	13
4.2.4- <i>Progresión:</i>	13
4.3- SUPERVIVENCIA:	13
4.3.1- <i>Análisis comparativo de supervivencia y factores asociados</i>	14
5-DISCUSIÓN:	15
6-CONCLUSIONES:	18
BIBLIOGRAFÍA:	19
ANEXO:	20

GLOSARIO ABREVIATURAS:

- *CPNCG*: Carcinoma de Pulmón Neuroendocrino de Células Grandes
- *CPCP*: Cáncer de Pulmón de Células Pequeñas
- *CPCNP*: Cáncer de Pulmón de Células No Pequeñas
- *GECP*: *Grupo Español de Cáncer de Pulmón*
- *SLP*: Supervivencia libre de progresión
- *SG*: Supervivencia Global

RESUMEN

Objetivo: Analizar y describir las características clínicas, terapéuticas y pronósticas del carcinoma neuroendocrino de células grandes de pulmón (CPNCG). Revisar respuestas terapéuticas y supervivencia a los tratamientos actuales, para identificar posibles puntos de mejora en el manejo de esta estirpe de tumores.

Materiales y métodos: Estudio observacional, retrospectivo y descriptivo de 40 pacientes diagnosticados de CPNCG en el Hospital Clínico Universitario de Valladolid. Se recogieron variables clínicas y terapéuticas desde la base de datos del GECP.

Resultados: Se observó predominio de esta patología en varones de edad avanzada, con una media de edad al diagnóstico de 66,45 años y una fuerte asociación al tabaquismo (95% fumadores o exfumadores). La mayoría de los pacientes fueron diagnosticados en estadios avanzados (IV en más del 50% de los casos), lo que limitó significativamente las posibilidades terapéuticas curativas. Los pacientes diagnosticados en etapas tempranas y sometidos a cirugía seguida de quimioterapia adyuvante mostraron la mayor supervivencia media (36 meses), en comparación con los diagnósticos en estadios más avanzados, que fueron tratados únicamente con quimioterapia o con quimio-radioterapia (9 y 12 meses, respectivamente).

Conclusiones: El CPNCG es un tumor agresivo y de mal pronóstico, con diagnóstico tardío en la mayoría de los casos. Destaca el estadio inicial como factor pronóstico de primer grado, pues limita las opciones terapéuticas en aquellos en estadios avanzados y no candidatos a cirugía combinada con quimioterapia adyuvante. El desarrollo de terapias dirigidas y una mejor estratificación molecular podrían mejorar el manejo futuro de estos pacientes.

1-INTRODUCCIÓN:

El carcinoma de pulmón neuroendocrino de células grandes (CPNCG) es una entidad tumoral poco común. Representa alrededor del 3% de todos los cánceres de pulmón, sin embargo, tiene un comportamiento muy agresivo. Comparte características tanto del cáncer de pulmón de células pequeñas (CPCP) como con el cáncer de pulmón de célula no pequeñas (CPCNP).

Comparte con el CPCP un comportamiento agresivo, una elevada tasa de proliferación, expresión de genes neuroendocrinos, presencia de metástasis en el momento del diagnóstico y mal pronóstico. Ambos presentan una incidencia aumentada en varones, de edad avanzada, grandes fumadores. Debido a estas similitudes, el tratamiento del CPNCG se extrapola de CPCP y estudios retrospectivos. Su manejo actualmente es controvertido y no existen guías estandarizadas sobre ellos.

1.1-Características patológicas:

La aparición típica de la mayoría de CPNCG son masas nodulares de localización periférica. Su diagnóstico histológico resulta difícil por biopsias pequeñas, por lo que suelen requerir una biopsia pulmonar quirúrgica.

Los criterios histológicos propuestos por la OMS en 1999 fueron: (1)

- Un tumor con características morfológicas neuroendocrinas (anidación de organoides, empalizada, rosetas y trabéculas)
- Alta tasa mitótica (mayor a 10 mitosis por 2 mm²)
- Necrosis
- Características citológicas de un carcinoma de células no pequeñas (con un tamaño celular tres veces mayor que el diámetro de los linfocitos)
- Citoplasma abundante (a menudo eosinofílico), nucléolos prominentes y baja relación núcleo-citoplasma.

1.2-Presentación clínica:

El carcinoma neuroendocrino de células grandes es un tumor típico de varones de edad avanzada. Según los estudios realizados sobre la incidencia de este tipo de tumor el 63% era varones con una edad media de 65 años.

Aunque presenta un comportamiento agresivo, es relativamente más frecuente el diagnóstico en etapas más tempranas (estadios I-II) que en el caso de CPCP. Aun así, el escenario más frecuente sigue siendo los tumores en estadios más avanzados (III-IV) con metástasis en el momento del diagnóstico.

Cierto es que la aparición de las metástasis no es tan precoz como en el CPCP, lo que aumenta la posibilidad de diagnóstico en una etapa más temprana. Pero cuando éstas aparecen, su patrón sí se asemeja al CPCP.

Según los estudios de prevalencia de los sitios de diseminación en el diagnóstico primario de cáncer de pulmón registrados entre 2006 y 2012: las metástasis de CPNCG aparecieron con mayor frecuencia en el hígado (47%), hueso (32%), el cerebro (23%), la glándula suprarrenal (19%), el pulmón (14%), la pleura (7%) y los ganglios linfáticos extratorácicos (16%). (2)

1.3-Perfil molecular e Inmunohistoquímica:

Se trata de un tumor de alto grado, y como tal presenta un índice Ki-67 elevado (superior al 40%), con una tasa mitótica elevada.

En el diagnóstico se busca la inmunoeexpresión de marcadores neuroendocrinos (al menos dos), tales como: sinaptofisina (positiva en el 80-87%), cromogranina A (9-57%), CD56 (36-90%). (3)

El marcador más sensible es el CD56 expresado en el 92-98% de CPNCG, sin embargo, es el menos específico, pues se expresa también en el 10% de los CPCNP. La cromogranina A es en cambio el más específico, pero el menos sensible.

Otros marcadores expresados en este tipo de tumores son el TTF-1 (factor de transcripción tiroideo-1), positivo en aproximadamente el 38-75% de los casos (que también puede ser positivo en adenocarcinoma de pulmón y en tumores de tiroides).

Entre las mutaciones genéticas las alteraciones más comunes fueron TP53 (64-92%), seguido por RB1 (19-42%) y STK11 (17-33%), todos ellos supresores de tumores. Tras diversos análisis de estas mutaciones en distintos pacientes con CPNCG, se identificando dos subgrupos genómicos distintos con patrones transcripcionales específicos: CPNCG tipo I (37%), caracterizado por TP53 y STK11, alteraciones similares al CPCNP; y CPNCG tipo II (42%), con inactivación concurrente de TP53 y RB1, típico del CPCP. (1)

En estudios posteriores se realizó una comparación de los perfiles moleculares de CPNCG con los datos de expresión génica para CPCP, carcinoides pulmonares, carcinomas de células escamosas y adenocarcinomas, en éstos se mostró que un grupo de CPNCG sí se agrupaba en subgrupos de CPCP. Sin embargo, no se presentaba este agrupamiento con adenocarcinomas o carcinomas de células escamosas.

Por lo tanto, los perfiles transcripcionales fueron claramente diferentes de los tumores CPCNP, a pesar de albergar firmas de mutación similares. Eran mucho más similares a los CPCP, aunque en muchos aspectos únicos. (4)

Además, CPNCG presenta, aunque en menor medida, otras mutaciones susceptibles de terapia dirigidas como FGFR1 (5%), receptor de tirosina quinasa 2 (Erb-B2 o HER2) (4%) y el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) (0-4%).

1.4-Factores pronósticos:

El pronóstico de estos pacientes es desfavorable, con una tasa de supervivencia a los 5 años de 8-15%, incluso en pacientes con enfermedad en estadio I, candidatos a resección con intención curativa, la supervivencia a los 5 años continua entorno al 27-67%. Se observa además una alta incidencia de recurrencia después de la cirugía radical.

Algunos de los factores pronósticos desfavorables que se han identificado son: la edad avanzada, el sexo masculino, tamaño tumoral, afectación linfática y el aumento de estadio. Un estudio retrospectivo de 251 pacientes mostró que la invasión linfática era un factor pronóstico independiente por sí mismo. (1)

La expresión de al menos dos marcadores neuroendocrinos en la IHQ también se ha asociado con una peor supervivencia. Se ha observado que los pacientes no inmunorreactivos a los marcadores neuroendocrinos obtienen una supervivencia mayor. Sin embargo, no se encontraron diferencias entre la expresión de CD56 y sinaptofisina, pero si con la expresión de cromogranina A. Los pacientes que expresaban este último marcador tuvieron una supervivencia media inferior después de la quimioterapia adyuvante en comparación con los pacientes negativos para ella.

1.5-Tratamiento:

Debido a la escasa incidencia no existen tratamientos estandarizados que definan las líneas a seguir tanto en la enfermedad avanzada ni en la enfermedad temprana.

1.5.1-Enfermedad en etapa temprana:

Consideramos un diagnóstico en una etapa temprana cuando éste se realiza en estadios I-III A. Esto correspondería tan solo al 25% de los casos, y aunque no existe una evidencia sólida, podemos considerar la cirugía como primera opción, con intención curativa.

Según el estadio, los pacientes que se someten a cirugía alcanzan tasas de supervivencia a cinco años del 27 al 67 % en el estadio I, del 18 al 75 % en el estadio II y del 8 al 45 % en el estadio III (5).

Respecto al tipo de intervención, estudios retrospectivos demostraron una mayor supervivencia a los 5 años con lobectomías o neumonectomía frente a resecciones sublobares.

El tratamiento multimodal (cirugía y quimioterapia) se asocia a un mejor resultado en supervivencia comparado con cirugía solo. Teniendo en cuenta que las tasas de recurrencia tras la cirugía son elevadas, se recomienda la quimioterapia neoadyuvante (previo a la cirugía) o adyuvante (posterior a la cirugía) en la mayoría de los casos. En estos estudios, las tasas de supervivencia a 5 años fueron del 60 al 65 % para los pacientes que recibieron quimioterapia y del 42 al 48 % para los que no la recibieron. Resultó especialmente beneficiosa en tumores mayores de 3 cm, mientras que si el tamaño era menor de 2 cm o el inicio del tratamiento con quimioterapia se retrasaba más de 6 meses tras la cirugía la supervivencia no se incrementaba.

Respecto al régimen de quimioterapia empleado, los estudios más actuales se centran en comparar etopósido-cisplatino o irinotecan-cisplatino. La mayoría de estos concluyen una mejor eficacia y supervivencia global con etopósido-cisplatino como quimioterapia adyuvante.

1.5.2-Enfermedad localmente avanzada

El CPNCG localmente avanzado se corresponde con los estadios IIIB-C, lo que supone el 20% de los diagnósticos. Se consideran irresecables, por lo que la cirugía en estos casos ya deja de ser una opción. Es por eso por lo que los estudios actuales se basan en la comparación de la supervivencia global (SG) con el uso de quimioterapia sola frente al uso combinado de quimioterapia + radioterapia. Considerando los datos limitados actualmente disponibles, la quimioterapia (platino-etopósido) + radioterapia podría representar un tratamiento eficaz para este escenario.

1.5.3-Enfermedad avanzada

Este es el escenario más frecuente, el diagnóstico de CPNCG metastásico.

Existe evidencia prospectiva proveniente de un estudio multicéntrico de fase II que evaluó la eficacia del cisplatino-etopósido en 42 pacientes con CPNCG avanzada no tratada. (7) Se obtuvo una tasa de respuestas del 38% y un control de la enfermedad en el 64% de los casos. Esta tasa de respuestas debe considerarse moderada, lo que ha llevado a realizar otros estudios en los que se compraba la asociación de cisplatino o carboplatino con otras opciones de quimioterapia como son: gemcitabina, docetaxel, paclitaxel, vinorelbina o pemetrexed. El mejor resultado se observó en asociación de platinos con gemcitabina.

La respuesta a los diferentes fármacos de la quimioterapia depende de factores individuales, entre los que se encuentra la genómica. Es por esto por lo que el estudio del perfil molecular del tumor y el análisis de DNA puede ser una forma útil de establecer subgrupos terapéuticos en el CPNCG.

En base a estas suposiciones se realizó un estudio retrospectivo para estudiar su posible implicación en la respuesta al tratamiento. En este se dividieron los pacientes basándose en características genómicas del ADN tumoral o ADN libre circulante. Como resultados relevantes, se observó que aquellos tumores que se asemejan a CPCP (tipo II) presentaban una mejor respuesta a la combinación de platino con etopósido. Sin embargo, en aquellos CPNCG que se asemejan más a CPCNP (tipo I) no existía cambios en la supervivencia cuando se administra gemcitabina, taxanos y platino.

En este sentido otro estudio, en este caso con un mayor tamaño muestral, concluyeron que los pacientes con CPNCG con un gen RB1 de tipo salvaje tienen mejores resultados con regímenes de CPCP (platino con gemcitabina o taxanos) en comparación con tratamientos basados en etopósido (6).

1.6-Perspectiva futura:

1.6.1-Terapia dirigida:

Aunque actualmente existen pocos casos, esta terapia sería una opción para aquellos que presentan mutaciones en el gen EGFR. Se han reportado algunos casos de CPNCG metastásico con estas mutaciones activadoras, mostrando eficacia con inhibidores de la tirosina quinasa.

En cuanto a los objetivos terapéuticos, la terapia con agentes anti-c-KIT, anti-VEGF y anti-HER2 podrían resultar alentadores. Sobre todo, en aquellos CPNCG en los que se han encontrado altas tasas de expresión de VEGF, lo que respalda la necesidad de una mayor investigación de terapias anti-VEGF en estos pacientes.

Del mismo modo, la fuerte expresión de HER2 y c-KIT en un subgrupo de pacientes sugiere posibles terapias dirigidas, como trastuzumab o imatinib respectivamente, aunque nunca se han realizado ensayos clínicos y se requieren análisis adicionales. (5)

Debido a la rareza de la enfermedad resulta complicado la realización de estudios prospectivos y se necesitan muchos esfuerzos para realizar un adecuado estudio de la eficacia de estas terapias. Actualmente, debido a esta falta de evidencias y datos, no se recomienda su uso de forma rutinaria.

1.6.2- Inmunoterapia:

Hoy en día la adicción de la inmunoterapia a la combinación de cisplatino-etopósido se ha convertido en la primera línea de tratamiento en el CPCP avanzado. Sin embargo, no existen tales evidencias en el CPNCG. Se han realizado varios estudios con el objetivo de saber cuál es la prevalencia de pacientes con CPNCG que presenten positividad ante PD-1/PDL-1. Según los resultados este porcentaje estaría entre un 22-36%. Concluyeron que la expresión de PD-L1 tiene un impacto positivo, aunque no estadísticamente significativo, en la supervivencia global y la supervivencia libre de progresión. Pero de nuevo, debido a la excepcionalidad del tumor resulta difícil encontrar estudios que valoren realmente las ventajas de este tratamiento, a pesar de que los resultados de dichos artículos si apunten a una mejor respuesta si existe expresión positiva de PD-1/PDL-1.

2-OBJETIVOS:

- Analizar y describir las características clínicas, histológicas, diagnósticas, terapéuticas y pronósticas del carcinoma neuroendocrino de células grandes de pulmón, con el fin de proporcionar una comprensión integral de esta patología y su manejo en la práctica clínica actual.
- Revisar las opciones terapéuticas actuales para el tratamiento del CPNCG de pulmón, evaluando su eficacia, ventajas y limitaciones.
- Evaluar el pronóstico de los pacientes con CPNCG de pulmón, analizando los factores que influyen en la supervivencia y la calidad de vida, así como los avances en la investigación de nuevas terapias.

- Investigar la respuesta del CPNCG a tratamientos como la cirugía, quimioterapia, la radioterapia, con el objetivo de identificar posibles áreas de mejora en el tratamiento.
- Identificar los retos actuales en el diagnóstico temprano del CPNCG y proponer posibles líneas de investigación para mejorar la detección precoz y el pronóstico de estos pacientes.

3-MATERIALES Y MÉTODOS

Se trata de un estudio observacional, retrospectivo, descriptivo de un conjunto de pacientes diagnosticados de Carcinoma Neuroendocrino de Células Grande de Pulmón en el Hospital Universitario de Valladolid.

Para la recogida de datos se ha tomado una población de 40 pacientes cuyos datos se han obtenido de la base de datos del Registro de Tumores Torácicos del Grupo Español de Cáncer de Pulmón (GECP), en las que se recogen datos desde hace aproximadamente 10 años. Se ha hecho una explotación de la base del Hospital Clínico Universitario de Valladolid, servicio de Oncología (código de Hospital: EPA 16-217).

Las variables recogidas han sido: sexo, edad al diagnóstico, hábito tabáquico, profesión, estadio inicial, la existencia de cánceres previos o historia de cáncer familiar, síntomas, tiempo hasta el diagnóstico, tipo de terapia, esquema de tratamiento, mejor respuesta al tratamiento, tratamiento de 2ª línea, supervivencia.

Se ha revisado la literatura actual sobre la patología a estudio en las bases de datos de UpToDate y Cochrane.

Las variables categóricas se han descrito usando frecuencias absolutas y relativas. El tratamiento estadístico de los datos se ha realizado con el soporte del paquete estadístico SPSS.

Para evaluar diferencias entre los grupos de tratamiento en variables categóricas se ha utilizado la prueba de Chi-cuadrado o la prueba exacta de Fisher, según fuera apropiado. La comparación de la supervivencia entre los distintos grupos de sexo y tipo de terapia se ha realizado con las curvas de Log Rank (Mantel-Cox).

4-RESULTADOS

4.1- CARACTERÍSTICAS DE LA COHORTE ANALIZADA.

La cohorte analizada está compuesta por un total de 40 pacientes diagnosticados con CPNCG:

- Sexo: existe predominancia del sexo masculino (87,5%).
- Edad media: fue de 66,45 años (rango: 47-87 años, desviación estándar = 8,99).
- Hábito tabáquico: el 55% eran fumadores activos, el 40% exfumadores, y tan solo el 5% no había fumado nunca.
- Número de paquetes/año: se observó una media de 53.07 (rango 0-150 paquetes -año, con una desviación estándar =28.110)
- ECOG: la mayoría de los pacientes presentaban buen estado funcional al inicio. El 45% presentó un ECOG 0; el 30% ECOG 1; 20% con un ECOG 2; y tan solo el 5% un ECOG 3-4.
- Antecedentes personales de cáncer: solo el 15% de los pacientes había padecido cánceres previos.
- Historia familiar de cáncer: en el 57,5% de los casos sí existían antecedentes familiares de cáncer.
- Clínica: La mayoría de los pacientes se encontraban sintomáticos (72,5%) en el momento del diagnóstico. Dentro de estos pacientes los síntomas más frecuentes fueron (ANEXO1: Figura 1): pérdida de peso (27,5%), dolor (25%), disnea (22,5%), y tos (17,5%). Menos comunes fueron otros síntomas que incluyeron anorexia (17,5%), astenia (7,5%) y hemoptisis (7,5%).
- Tiempo desde la 1ª consulta hasta el diagnóstico: el tiempo medio hasta el diagnóstico fue de 48.05 días.
- Estadificación al diagnóstico: (ANEXO 2: Figura 2) La mayoría se encontraba en estadios avanzados: IVB (35%); IVA (17,5%); IIIB/IIIA (ambos 27,5%); II (7,5%); I (12,5%)
- Estadificación TNM (ANEXO 3. Tabla 2):
 - Respecto al tamaño tumoral (T): el 47,5% tenían un T4 en el momento del diagnóstico, y tan solo el 15% un T1.
 - En cuanto a los ganglios linfáticos (N): el 35% presentaba N3; 25% N2; 17,5% N1; y solo el 15% presentó ausencia de metástasis ganglionares.
 - Por último, teniendo en cuenta las metástasis a distancia (M): el 47,5% presentaron M0, pero el 32,5% presentaba metástasis múltiples (M1c).

- Situación en el último contacto: en el momento del análisis de la muestra un 77,5% de la población estudiada había fallecido.

4.2-TRATAMIENTO RECIBIDO:

4.2.1-Tratamiento de 1ª Línea:

El 92,7% de los pacientes recibió terapia activa, mientras que el 7,5% recibió cuidados paliativos.

Todos aquellos candidatos a tratamiento activo recibieron quimioterapia en algún momento, con un promedio de ciclos de QT de 3,65, con un máximo de 6 ciclos.

En el 57.5% se administró QT intravenosa; en el 20% de los casos se administró QT como tratamiento adyuvante; el 11% recibió QT-RT concomitante; y 2,8% de los pacientes recibió QT-RT secuencial;

Aquellos que recibieron QT adyuvante habían sido sometidos previamente a neumonectomía/lobectomía, pues se corresponden al 20% de los pacientes que fueron diagnosticados en estadios tempranos (I-II).

El esquema de tratamiento de quimioterapia de 1ª línea fue Cisplatino- Etopósido VP16 en el 58,3% de los casos y Carboplatino- Etopósido VP16 en el 41,7%.

La respuesta a esta terapia fue: (ANEXO 4. Figura 3)

- Progresión o recaída (PR): 34%
- No Evaluable (NE): 24%
- Enfermedad estable (EE): 15%
- Respuesta completa (RC): 15%
- Respuesta parcial (RP): 12%

4.2.2- Tratamiento 2ª Línea:

El 40% de los pacientes necesitó recibir un tratamiento de 2ª línea. De ellos el 68.7% recibió un nuevo ciclo de quimioterapia, con un promedio de ciclos de QT de 4,8 y un máximo de 15; y el otro 31,2% se sometió a tratamiento con inmunoterapia.

En el 63,6% de los que recibieron QT se empleó un nuevo ciclo de Carboplatino- Etopósido VP16; y en el 36,4% Paclitaxel- Gemcitabina.

En el 80% de los pacientes tratados con inmunoterapia se hizo con Nivolumab, y tan solo el 20% lo hizo con Pembrolizumab.

La respuesta a esta terapia fue: (ANEXO 5. Figura 4)

- Enfermedad estable (EE): 32%
- Progresión o recaída (PR): 31%
- Respuesta parcial (RP): 25%
- Respuesta completa (RC): 6%
- No Evaluable (NE): 6%

4.2.3- Radioterapia

El 52,5% de los pacientes incluidos en el estudio recibió RT en algún momento del tratamiento. De ellos, en un 52,4% se hizo con intención paliativa; un 33,3% con intención radical y un 14,3% como profilaxis.

4.2.4-Progresión:

Tras recibir el tratamiento el 67,5% de nuestra cohorte sufrió recaídas o progresión de la enfermedad; y tan solo el 27,5% se mantuvo sin progresión.

4.3-SUPERVIVENCIA:

La supervivencia de los pacientes diagnosticados con carcinoma neuroendocrino de células grandes de pulmón (CPNCG) en nuestra cohorte fue, en general, baja. El análisis mostró que el 77,5% de los pacientes había fallecido al momento del último contacto.

Respecto a la supervivencia media global se obtuvieron los siguientes resultados:

- La mediana de supervivencia de toda la cohorte fue de 11 meses (rango: 1–78 meses).
- La supervivencia global a 1 año fue aproximadamente del 43%.
- La supervivencia global a 2 años descendió al 25%.

La supervivencia libre de progresión global (SLP) de la muestra se pudo calcular y representar con la realización de la curva de Kaplan-Meier, donde se pudieron analizar los datos de 40 pacientes con un número de pacientes que progresan de 29. (ANEXO 6. Figura 5). Se obtuvo una mediana de SLP de 9 meses (con un Intervalo de confianza de 95%: 5.044-12.956).

Esta alta tasa de progresión precoz fue independiente del tipo de tratamiento, aunque con cierta tendencia a una mayor duración de la SLP en pacientes con un estadio inicial menor, y por tanto candidatos a tratamientos con intención curativa.

4.3.1- Análisis comparativo de supervivencia y factores asociados

Con el objetivo de valorar los factores que condicionan la evolución de los pacientes con carcinoma neuroendocrino de células grandes de pulmón, se ha realizado un análisis comparativo de supervivencia según distintas variables clínicas y terapéuticas.

- Supervivencia según sexo: (ANEXO 7. Tabla2)

El porcentaje de mujeres vivas (40%) es notablemente superior al de los hombres (20%), pero el grupo femenino es muy pequeño ($n=5$), lo que limita la solidez de esta comparación.

En el análisis de SLP por sexo mediante curvas de Kaplan-Meier (ANEXO 8. Figura 6), se observó una mejor evolución aparente en el grupo femenino, con una curva más estable. Sin embargo, esta diferencia no alcanzó significación estadística ($p=0,264$), probablemente debido al escaso tamaño muestral del subgrupo de mujeres.

Ninguna prueba estadística muestra una diferencia significativa ($p > 0.05$), por lo que no se puede afirmar que haya una diferencia real de supervivencia entre sexos en esta muestra.

- Supervivencia según tratamiento:

Los pacientes que recibieron cirugía seguida de quimioterapia adyuvante (correspondientes a estadios tempranos) presentaron una supervivencia media superior, alcanzando una media de 36 meses. Aquellos pacientes que recibieron únicamente quimioterapia (por enfermedad avanzada o irresecable) tuvieron una supervivencia media de 9 meses. Sin embargo, los que recibieron quimioterapia combinada con radioterapia (en estadios localmente avanzados, también irresecables) lograron una supervivencia media de 12 meses, mostrando una ligera mejoría respecto a la quimioterapia sola. (ANEXO 9. Figura 7)

Este análisis sugiere que el abordaje multimodal con intención curativa mejora notablemente la supervivencia global. Aunque no se realizó un análisis estadístico multivariante formal, las diferencias observadas se deben a que aquellos pacientes sometidos a tratamientos quirúrgicos corresponden a aquellos con un menor estadio al diagnóstico, y por tanto un mejor pronóstico desde el inicio.

5-DISCUSIÓN:

Mediante una revisión de la bibliografía sobre el CPNCG, he contrastado los resultados obtenidos de mi base de datos con los resultados hallados en otras publicaciones.

Los escasos estudios actuales sobre este tipo de tumores hablan de una mayor incidencia en varones fumadores y de edad avanzada. Esto se corresponde con las características encontradas en la cohorte, con un predominio de sexo masculino (87,5%) y una media de edad de 66,45 años. El 95% de los pacientes eran o bien fumadores activos o exfumadores, con una carga tabáquica media de más de 50 paquetes/año.

El análisis de la función de supervivencia según el sexo mostró una tendencia hacia una mejor evolución en mujeres. Aunque este resultado debe interpretarse con cautela debido al tamaño reducido de la muestra femenina. Sin embargo, sí coincide con algunos estudios que apuntan a un posible efecto protector del sexo femenino, aunque se requieren más estudios para confirmar esta hipótesis en el contexto específico del CPNCG.

Un hallazgo destacable es el buen estado funcional inicial de la mayoría de los pacientes, con un ECOG 0-1 en el 75% de los casos, lo que podría haber favorecido la posibilidad de recibir tratamientos activos, aunque no necesariamente se vio traducido en una mejora significativa de la supervivencia global. En este grupo, la proporción de pacientes que llegaron a recibir una 2ª línea terapéutica fue significativamente mayor, lo que sugiere que el buen estado funcional inicial podría correlacionarse con una mejor tolerancia y efectividad del tratamiento. Aunque no se llegó a realizar un análisis más detallado, se comprobó que los pacientes con peor estado basal al diagnóstico tuvieron, en general, menores tasas de respuesta y supervivencias más cortas.

El 52,5% de los diagnósticos se realizó en estadio IV, coincidente también con los porcentajes descritos en la literatura actual. Este hecho limitó también las opciones terapéuticas. Más del 47% presentaban tumores T4, y más de un tercio tenía afectación ganglionar N3, lo cual refleja una elevada carga tumoral al diagnóstico. Este patrón de presentación pone de manifiesto la dificultad de un diagnóstico precoz del CPNCG, posiblemente debido a la inespecificidad de los síntomas iniciales.

Cabe destacar también que la presencia de metástasis se presentó en el 32,5%, un porcentaje elevado, pero inferior al hallado en los pacientes con CPCP.

Los pacientes en estadios I-II (20%) fueron los únicos que recibieron tratamiento quirúrgico. De hecho, el 100% de los pacientes operados pertenecían a estadios tempranos. Por el contrario, ningún paciente en estadio IV fue sometido a cirugía, siendo tratados únicamente con quimioterapia o cuidados paliativos. En estadios IIIA-IIIB, el enfoque fue más variable, con uso combinado de quimioterapia, radioterapia y, en algunos casos seleccionados, cirugía.

Por este motivo, uno de los hallazgos más destacables del estudio ha sido la clara diferencia en la supervivencia media según el estadio inicial, lo cual supone un determinante en la elección del tipo de tratamiento administrado. Se ha observado que en los pacientes incluidos en nuestra base de datos los cuales presentaron estadios I-II en el momento del diagnóstico, y que por tanto, eran candidatos a cirugía y quimioterapia adyuvante obtuvieron unas tasas de supervivencias superiores (36 meses frente a los 9-12 meses en aquellos con estadios mayores y que no fueron candidatos a tratamiento quirúrgicos).

Estos datos están en línea con estudios previos que han evidenciado que el manejo quirúrgico en estadios iniciales ofrece una ventaja significativa en términos de control de la enfermedad y pronóstico. Sin embargo, estudios retrospectivos previos comprobaron que la tasa de recurrencia tras la cirugía es significativa, lo que refuerza la necesidad de implementar el tratamiento QT adyuvante para mejorar la tasa de supervivencia. Respecto al régimen empleado los estudios retrospectivos hablan de regímenes de etopósido-cisplatino o irinotecan-cisplatino. En el caso de nuestro estudio se empleó Cisplatino- Etopósido y Carboplatino- Etopósido, con tasas de respuestas similares.

Por el contrario, los pacientes con estadio más avanzado en los que se empleó exclusivamente quimioterapia presentaron una supervivencia media considerablemente más baja, en torno a los 9 meses. Este hallazgo es coherente con la literatura disponible, que describe una escasa respuesta prolongada a la quimioterapia en monoterapia para estos estadios tumorales. La combinación de quimioterapia con radioterapia, utilizada en aquellos pacientes con enfermedad localmente avanzada, mostró una mejora modesta en la supervivencia media, alcanzando los 12 meses, lo que sugiere un posible beneficio adicional, aunque limitado, de la terapia multimodal en este contexto.

La respuesta a la primera línea de tratamiento fue limitada: tan solo un 15% de los pacientes alcanzó una respuesta completa, y un 34% presentó progresión o recaída temprana. Este dato se ve reforzado por el elevado número de pacientes con enfermedad avanzada.

La radioterapia se utilizó en más de la mitad de los casos, mayoritariamente con intención paliativa, aunque también se aplicó como tratamiento radical o profiláctico en

subgrupos seleccionados. Su papel como parte de un enfoque multimodal puede ser relevante en estadios localmente avanzados, pero no mostró por sí sola un impacto significativo en la supervivencia.

A pesar de las limitaciones del estudio debido al pequeño tamaño muestral, se reafirma, en concordancia con otros estudios previos de mayor tamaño, la necesidad de un diagnóstico temprano que permita optar por una intervención quirúrgica, en los que destaca el beneficio potencial de los abordajes combinados (cirugía + QT) frente a la monoterapia quimioterápica.

Otro de los aspectos más destacables del estudio fue el análisis detallado de la SG y SLP. Los datos muestran que la mediana de SG fue de 11 meses, y la SLP fue de 9 meses, datos que reafirman el pronóstico desfavorable del CPNCG, incluso con tratamiento activo. Hecho que se refleja también al observar que en el momento de analizar los datos recogidos en 77,5% de los pacientes había fallecido, y solo 9 de los pacientes seguía con vida. De estos solo el 44,5% se encuentra libre de la enfermedad.

El estudio pone de manifiesto el pronóstico desfavorable del CPNCG, especialmente en estadios avanzados, los cuales suponen la mayoría de los casos. La necesidad de continuar investigando sobre factores pronósticos, terapias dirigidas y nuevos esquemas terapéuticos personalizados es imprescindible, y debería constituir una prioridad para mejorar los resultados clínicos de esta población de pacientes. Es imperativo promover ensayos clínicos centrados en esta entidad y fomentar la estratificación molecular, para identificar subtipos que respondan mejor a ciertos tratamientos, incluyendo la inmunoterapia o las terapias dirigidas. Se ha observado también la posible implicación genómica en la respuesta a la quimioterapia, por lo que resultaría interesante analizar que subgrupos responden mejor a este tratamiento.

Actualmente, muchas de las decisiones terapéuticas se basan en extrapolaciones de protocolos diseñados para cáncer microcítico de pulmón, lo que puede no ser totalmente adecuado dada la biología diferencial de esta entidad. Por tanto, estudios como el presente contribuyen a generar evidencia que podrá fundamentar, en un futuro, recomendaciones terapéuticas más adaptadas.

6-CONCLUSIONES

El carcinoma neuroendocrino de células grandes de pulmón (CPNCG) representa una entidad tumoral poco frecuente pero altamente agresiva, cuyo diagnóstico y tratamiento continúan siendo un desafío en la práctica clínica actual debido a su compleja biología, la escasa evidencia disponible y la falta de guías terapéuticas estandarizadas. Debido a su baja incidencia y las características similares que comparte con otros tumores pulmonares, ha llevado a un enfoque terapéutico extrapolado de estos, sin protocolos específicos definidos para su manejo. La caracterización molecular y la identificación de subgrupos genómicos podrían abrir la puerta a un tratamiento más individualizado en el futuro.

El estudio contribuye al conocimiento clínico y epidemiológico del CPNCG y refuerza la importancia del diagnóstico precoz y del abordaje multimodal como principales factores pronósticos. Sin embargo, ante el mal pronóstico global observado y la escasa eficacia de los tratamientos actuales, resulta imprescindible continuar fomentando la investigación clínica y molecular en esta entidad, así como la creación de registros multicéntricos que permitan diseñar estrategias terapéuticas más específicas y eficaces.

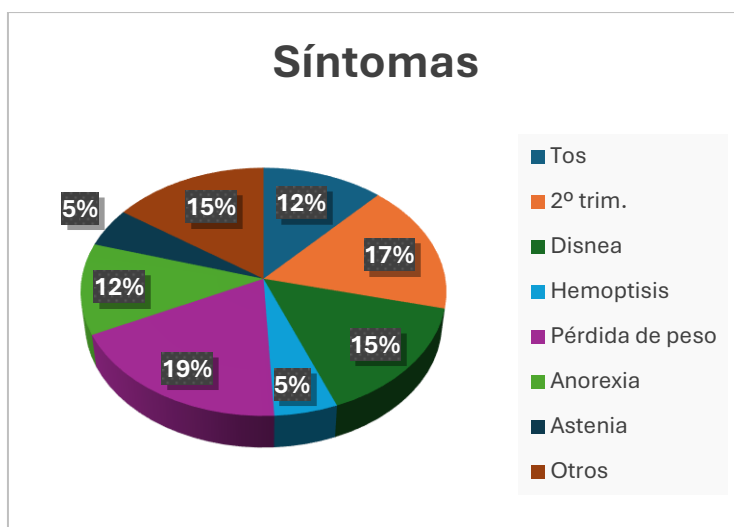
Siendo la caracterización molecular y la identificación de subgrupos genómicos una posible puerta a un tratamiento más individualizado, y por tanto más eficaces en el futuro.

BIBLIOGRAFÍA

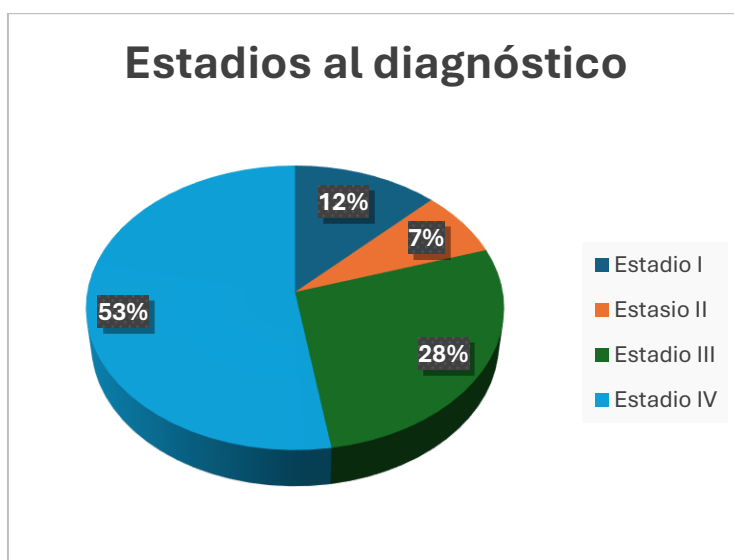
1. Andrini E, Marchese PV, De Biase D, Mosconi C, Siepe G, Panzuto F, et al. Large cell neuroendocrine carcinoma of the lung: current understanding and challenges. *J Clin Med*. 2022;11(5):1461.
2. Derks JL, Hendriks LE, Buikhuisen WA, Groen HJM, Thunnissen E, Van Suylen RJ, et al. Clinical features of large cell neuroendocrine carcinoma: a population-based overview. *Eur Respir J*. 2016;47(2):615-24.
3. Yoshimura M, Seki K, Bychkov A, Fukuoka J. Molecular pathology of pulmonary large cell neuroendocrine carcinoma: novel concepts and treatments. *Front Oncol*. 2021;11:671799.
4. Byers LA, Gay CM. Large cell neuroendocrine carcinoma of the lung. UpToDate. 2024 [citado 27 feb 2025]. Disponible en: <https://www.uptodate.com>
5. Ferrara MG, Stefani A, Simbolo M, Pilotto S, Martini M, Lococo F, et al. Large cell neuroendocrine carcinoma of the lung: current treatment options and potential future opportunities. *Front Oncol*. 2021;11:650293.
6. Corbett V, Arnold S, Anthony L, Chauhan A. Management of Large cell neuroendocrine carcinoma. *Front Oncol*. 2021;11:653162.
7. Le Treut J, Sault MC, Lena H, Souquet PJ, Vergnenegre A, Le Caer H, et al. Multicenter Phase II Study of Cisplatin-Etoposide Chemotherapy for Advanced Large-cell Neuroendocrine Lung Carcinoma: The GFPC 0302 Study. *Ann Oncol* (2013) 24(6):1548-52

ANEXO

ANEXO 1. Figura 1: Grafico circular que representa los síntomas al diagnóstico



ANEXO 2. Figura 2: Gráfico circular que representa los estadios al diagnóstico inicial.

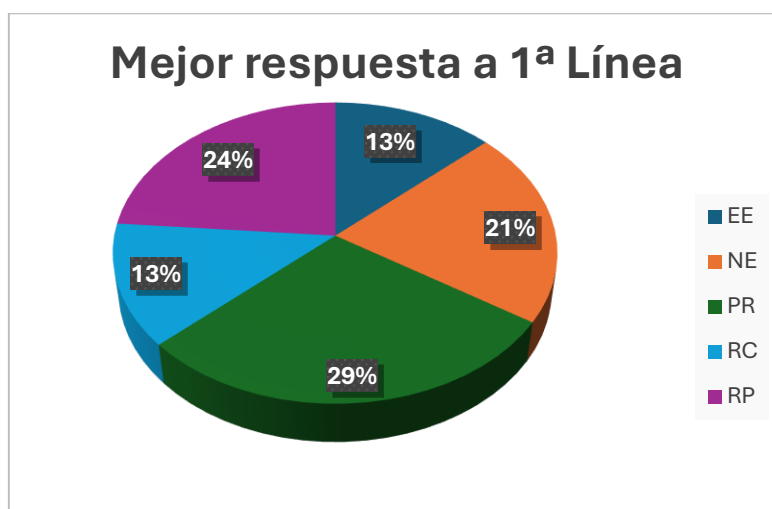


ANEXO 3. Tabla 2: Clasificación TNM del Cáncer de pulmón (2017. 8º edición)

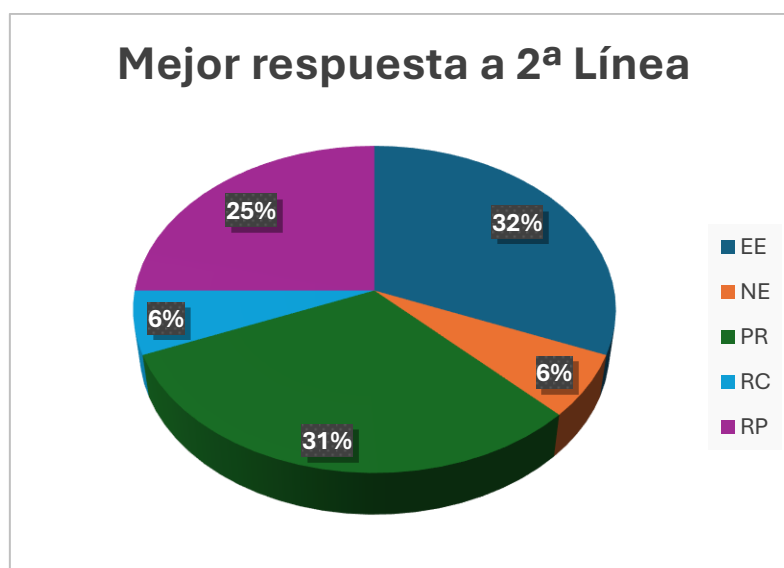
Tumor primario (T)	
Tx	Tumor diagnosticado sobre la base de la detección de células neoplásicas en el esputo o lavado bronquial, pero no visible en pruebas radiológicas o en broncoscopia
T0	Sin evidencia de tumor primario
Tis	Carcinoma in situ
T1	Tumor con una dimensión máxima ≤ 3 cm, rodeado del parénquima pulmonar o pleura visceral, en la broncoscopia no invade el bronquio principal.

T1a	Tumor con una dimensión máxima ≤ 1 cm
T1b	Tumor con una dimensión máxima > 1 cm, pero ≤ 2 cm
T1c	Tumor con una dimensión máxima > 2 cm, pero ≤ 3 cm
T2	Tumor > 3 cm, pero $< o$ igual a 5 cm o tumor con alguno de los siguientes criterios: - Afecta bronquio principal, pero sin afectación carinal. - Invade pleura visceral. - Asociado a atelectasia o neumonitis obstructiva que se extiende a la región hiliar, afectando a parte o todo el pulmón.
T2a	Tumor con una dimensión máxima > 3 cm, pero ≤ 4 cm
T2b	Tumor con una dimensión máxima > 4 cm, pero ≤ 5 cm
T3	Tumor con dimensión máxima > 5 cm, pero ≤ 7 cm o con ≥ 1 de las siguientes características: – invade directamente la pleura parietal, pared torácica (incluso el tumor del vértice pulmonar), nervio frénico o pericardio – tumor con varios focos del cáncer en el mismo lóbulo pulmonar
T4	Tumor con una dimensión máxima > 7 cm o ≥ 1 de las siguientes características: – invade el diafragma, mediastino, corazón, grandes vasos, tráquea, nervio laríngeo recurrente, esófago, carina o cuerpo vertebral – tumor con varios focos del cáncer en otro lóbulo pulmonar del mismo pulmón
Ganglios linfáticos (N)	
Nx	No se pueden evaluar los ganglios linfáticos regionales
N0	No se detectan metástasis a los ganglios linfáticos regionales
N1	Metástasis en los ganglios peribronquiales o hilares ipsilaterales o invasión directa de dichos ganglios
N2	Metástasis en los ganglios mediastínicos ipsilaterales y/o en los ganglios subcarinales
N3	Metástasis en los ganglios hilares o mediastínicos contralaterales Metástasis en los ganglios supraclaviculares
Metástasis a distancia (M)	
Mx	No se puede evaluar la presencia de metástasis a distancia
M0	No se objetiva metástasis a distancia
M1a	Nódulos tumorales presentes en lóbulo contralateral; tumor con nódulos pleurales o pericárdicos o derrame pleural o pericárdico malignos
M1b	Metástasis a distancia (fuera del tórax) aisladas
M1c	Metástasis múltiples extratorácicas en uno o varios órganos.

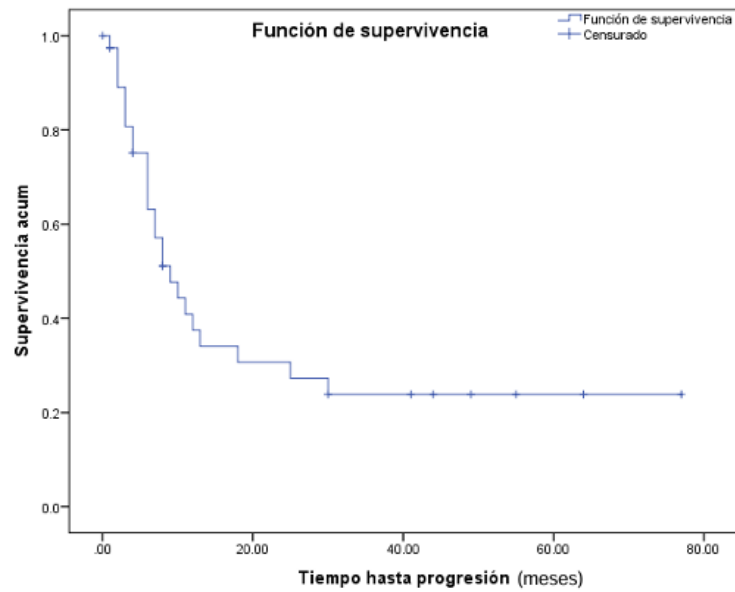
ANEXO 4. Figura 3: Gráfico circular que representa las proporciones de la mejor respuesta de la 1ª línea.



ANEXO 5. Figura 4: Gráfico circular que representa las proporciones de la mejor respuesta de la 2ª línea.



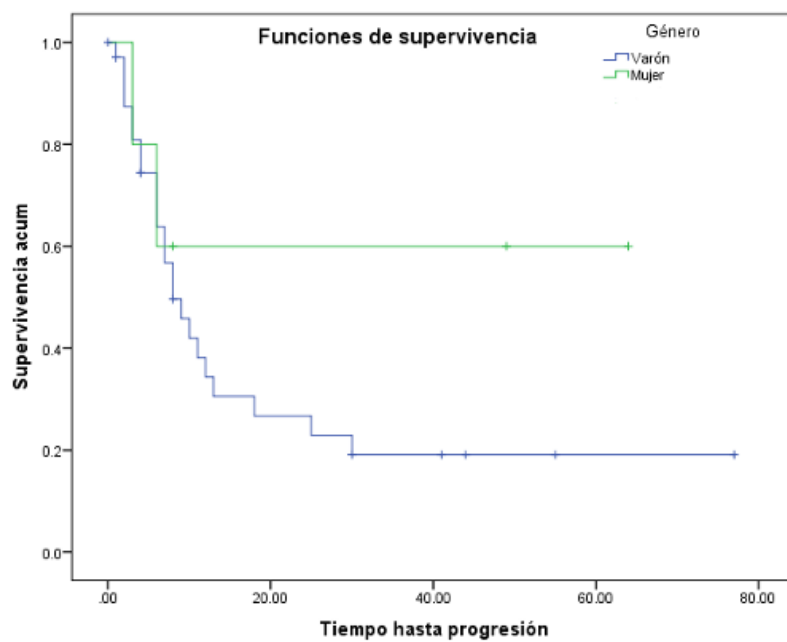
ANEXO 6. Figura 5: Curva de Kaplan Meier: Supervivencia libre de progresión global.



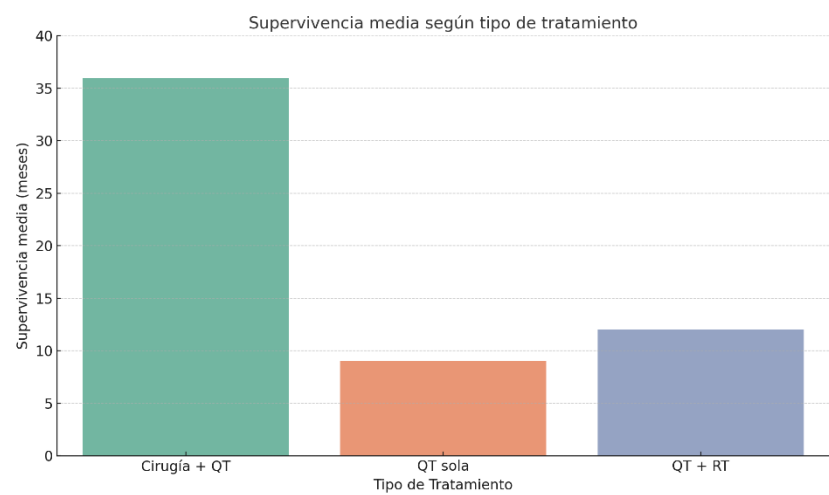
ANEXO7. Tabla 2: Resumen del procesamiento de los casos según el sexo

Sexo	Nº Total	Fallecidos	Censurados	Porcentaje censurados
Varón	35	28	7	20%
Mujer	5	3	2	40%
Global	40	31	9	22,5%

ANEXO 8. Figura 6: Curva de Kaplan Meier función de supervivencia según sexo



ANEXO 9. Figura 7: Gráfico de barras supervivencia media según tratamiento



CARCINOMA NEUROENDOCRINO DE CÉLULAS GRANDES DE PULMÓN



Autor: Marta Carmona Villanueva

Tutor: Rafael López Castro

Universidad de Valladolid. Facultad de Medicina. Grado en Medicina.
Departamento de Oncología del Hospital Clínico Universitario de Valladolid.



Carcinoma Neuroendocrino de Células Grandes

El carcinoma neuroendocrino de células grandes de pulmón (CPNCG) es un subtipo raro de cáncer pulmonar (3%). Caracterizado por un comportamiento agresivo, una elevada tasa de proliferación, expresión de genes neuroendocrinos, presencia de metástasis en el momento del diagnóstico y mal pronóstico.

Su diagnóstico es habitualmente tardío y carece de guías clínicas específicas.

El tratamiento aún no está estandarizado, combinando cirugía y quimioterapia (platino-etopósido) en etapas tempranas, y quimiorradioterapia en estadios avanzados.

Terapias dirigidas y la inmunoterapia se vislumbran como estrategias futuras, aunque la evidencia es limitada.

OBJETIVOS

1. Analizar características clínicas, terapéuticas y pronósticas del CPNCG
2. Evaluar eficacia de tratamientos actuales
3. Identificar áreas de mejora en el manejo clínico

MATERIALES Y MÉTODOS

- Estudio observacional, retrospectivo, descriptivo de 40 pacientes diagnosticados en el Hospital Clínico Universitario de Valladolid.
- Datos extraídos del Registro GECP.
- Análisis estadístico realizado con SPSS.

RESULTADOS

CARACTERÍSTICAS COHORTE:

Sexo: ♂ 87,5%; ♀ 12,5% **Edad Media:** 66,45 años

VARIABLES		FRECUENCIA (%)
Hábito tabáquico	Exfumadores	40
	Fumadores activos	55
Clínica al diagnóstico	Asintomáticos	27,5
	Sintomáticos	72,5
Estadio al diagnóstico	I	12,5
	II	7,5
	III	27,5
	IV	52,5

TRATAMIENTO RECIBIDO

1ª Línea: 34% sufrió progresión y solo el 15% alcanzó respuesta completa.

- 57,5% QT intravenosa
 - 20% cirugía + QT adyuvante
 - 11% QT-RT concomitantes
 - 2,8% QT-RT secuencial
- Cisplatino- Etopósido VP16: 58,3%
 - Carboplatino- Etopósido VP16: 41,7%.

2ª Línea: 40% de los pacientes

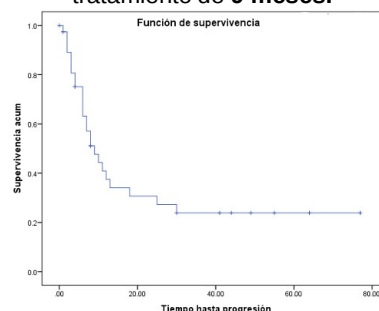
- 68,7% nuevo ciclo QT
 - Carboplatino- Etopósido VP16: 63,6%
 - Paclitaxel- Gemcitabina: 36,4%
- 31,2% inmunoterapia
 - Nivolumab: 80%
 - Pembrolizumab: 20%

Radioterapia en el 52,5% de los pacientes

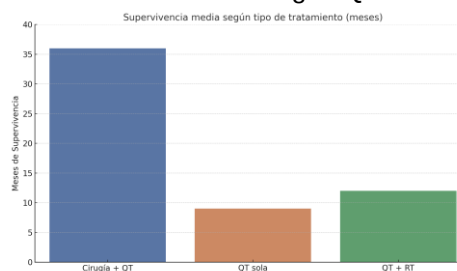
SUPERVIVENCIA

-77,5% fallecidos -22,5% vivos (45% libre de enfermedad)

Se obtuvo una mediana de SLP independiente del tipo de tratamiento de **9 meses**.



Supervivencia teniendo en cuenta los tratamientos: se observó una mayor supervivencia en pacientes sometidos a cirugía+QT.



CONCLUSIONES

- Este tipo de tumores presentan una mayor incidencia en varones fumadores y de edad avanzada.
- La mediana de SG fue de 11 meses, y la SLP fue de 9 meses, datos que reflejan el pronóstico desfavorable del CPNCG, incluso con tratamiento activo.
- Existe una clara diferencia en la supervivencia media según el estadio inicial: 36 meses en los estadios tempranos, y por tanto candidatos a cirugía +QT, frente a los 9-12 meses en aquellos que presentaron estadios más avanzados.
- La caracterización molecular y la identificación de subgrupos genómicos podrían abrir la puerta a un tratamiento más individualizado en el futuro.

BIBLIOGRAFÍA

