

# Tumores carcinoides bronquiales: un estudio prospectivo

E. Pareja\*, A. Arnau\*, E. Artigues\*, F. Peiró\*, F. Hostalet\*\*, E. Martín\* y A. Cantó\*

\*Servicio de Cirugía Torácica. \*\*Servicio de Anatomía Patológica. Hospital General Universitario de Valencia.

Presentamos los resultados de un estudio realizado en el Servicio de Cirugía Torácica del Hospital General Universitario de Valencia desde octubre de 1989 a diciembre de 1996. De los 621 pacientes diagnosticados de cáncer de pulmón durante este período de tiempo, 320 se sometieron a cirugía de exéresis reglada, 18 de los cuales fueron confirmados histológicamente como carcinoides bronquiales, lo cual representa una incidencia del 5,6% del total de las neoplasias pulmonares resecaadas en nuestro servicio.

El síntoma más frecuente fue la infección recurrente (44,5%) seguido del dolor torácico (33,3%). Sólo un paciente presentó clínica de síndrome carcinóide. La forma de presentación radiológica más común fue como nódulo pulmonar solitario (50%). La fibrobroncoscopia visualizó el tumor en 9 casos, siendo la biopsia bronquial diagnóstica en cuatro. La confirmación se realizó mediante estudios de inmunohistoquímica de la pieza de exéresis practicados en todos los casos.

El estudio con microscopía electrónica y técnicas de inmunohistoquímica mediante panmarcadores neuroendocrinos se considera fundamental para la diferenciación entre las neoplasias neuroendocrinas y entre carcinóide típico y atípico. De los 18 pacientes estudiados, 13 (72,2%) fueron diagnosticados de carcinoides típicos y cinco (27,8%) de atípicos. El estudio de los marcadores neuroendocrinos mostró positividad de la enolasa neuroespecífica y de la cromogranina en 15 y 10 pacientes, respectivamente.

**Palabras clave:** Carcinóide bronquial. Carcinoma de células de Kulchitzky. Panmarcadores neuroendocrinos.

(Arch Bronconeumol 1998; 34: 71-75)

## Introducción

Los tumores carcinoides fueron inicialmente descritos por Laennec en 1831<sup>1</sup> pero sería Kramer en 1930 quien estableció su entidad clínica y patológica<sup>2</sup>. De acuerdo con la clasificación de la OMS éstos se incluyen dentro de los tumores epiteliales malignos<sup>3</sup>.

Son neoplasias localmente invasivas, con capacidad de recidiva locorregional y de desarrollar metástasis a distancia. Derivan, al igual que el carcinoma de células

## Bronchial carcinoid tumors: a prospective study

We report the results of a study performed in the thoracic surgery department of Hospital General Universitario of Valencia from October 1989 to December 1996. Of the 621 patients diagnosed of lung cancer during this period, 320 underwent the usual surgical excision, 18 were confirmed histologically as bronchial carcinoid tumors, indicating an incidence of 5.6% of all pulmonary neoplasms resected in our department.

The symptoms most often reported were recurring infection (44.5%) and chest pain (33.3%). Only one patient presented carcinoid syndrome. The most common radiologic presentation was solitary pulmonary nodule (50%). The tumor was visible by fiberoptic bronchoscopy in 9 cases. Diagnosis was by bronchial biopsy in four cases. Confirmation was by immunohistochemical analysis of the specimen in all cases.

Electron microscopy and immunohistochemical techniques using neuroendocrine panmarkers is considered fundamental for differentiating between neuroendocrine neoplasms and typical and atypical carcinoid tumors. Thirteen (72.2%) of the 18 patients studied were diagnosed of typical carcinoids and 5 (27.8%) of atypical carcinoids. Neuroendocrine marking showed neurospecific enolase in 15 patients and chromogranin positivity in 10.

**Key words:** Bronchial carcinoid tumor. Kulchitzky cell carcinoma. Neuroendocrine panmarkers.

pequeñas, de las células de Kulchitzky del epitelio bronquial, pertenecientes al sistema APUD, siendo consideradas neoplasias neuroendocrinas por su capacidad para formar y secretar determinadas sustancias químicas<sup>4</sup>. La secreción de estas sustancias es la clave para el diagnóstico de estos tumores, que se basa en la determinación de una serie de marcadores neuroendocrinos, entre los que ocupan un papel destacado la cromogranina, la citoqueratina, la sinaptofisina y la enolasa neuroespecífica. Esta última es considerada el mejor marcador para el tejido neuroendocrino, y su determinación es por ello necesaria para el diagnóstico de estos tumores. En general, se considera que los panmarcadores neuroendocrinos junto con la microscopía

Correspondencia: Dra. E. Pareja Ibars.  
Barón de Cárcer, 29, 9.º 46001 Valencia.

Recibido: 20-5-97; aceptado para su publicación: 2-9-97.

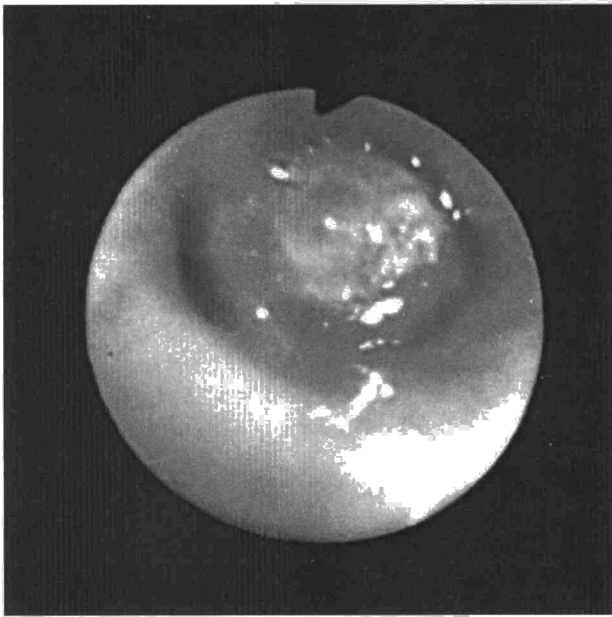


Fig. 1. Imagen fibrobronoscópica indicativa de tumor endobronquial.

electrónica pueden proporcionar una excelente capacidad diagnóstica<sup>5,6</sup>.

Desde el punto de vista anatomopatológico y de acuerdo con los criterios de Paladugu, los carcinoides se dividen en típicos y atípicos, diferenciándose por la existencia de necrosis y la actividad mitótica<sup>4</sup>.

TABLA I  
Distribución por edad de 18 casos de carcinoides bronquiales

| Edad (años) | N.º casos |
|-------------|-----------|
| 20-29       | 2         |
| 30-39       | 2         |
| 40-49       | 2         |
| 50-59       | 2         |
| 60-69       | 7         |
| 70-79       | 3         |

TABLA II  
Hallazgos radiológicos de los carcinoides bronquiales

| Edad (años)               | N.º casos |
|---------------------------|-----------|
| Nódulo pulmonar solitario | 9 (50)    |
| Masa hilar                | 2 (11,1)  |
| Atelectasia               | 6 (33,3)  |
| Neumonitis                | 5 (27,7)  |

Las cifras entre paréntesis expresan el porcentaje.

TABLA III  
Tratamiento quirúrgico del carcinoides bronquial

| Técnica quirúrgica | Localización |           |
|--------------------|--------------|-----------|
|                    | Derecha      | Izquierda |
| Lobectomía         | 8 (44,5)     | 7 (38,9)  |
| Neumonectomía      | 1 (5,5)      | 1 (5,5)   |
| Broncotomía        | 1 (5,5)      |           |

Las cifras entre paréntesis expresan el porcentaje.

## Material y métodos

Se incluyeron en este estudio todos aquellos pacientes que ingresaron en el Servicio de Cirugía Torácica del Hospital General Universitario de Valencia, desde octubre de 1989 a diciembre de 1996, y en los que se confirmó el diagnóstico de carcinoides bronquiales.

Un total de 621 pacientes fueron ingresados durante este período de tiempo con diagnóstico de cáncer de pulmón. De éstos, 320 se sometieron a cirugía de exéresis, 18 de los cuales fueron confirmados por estudio anatomopatológico y técnicas de inmunohistoquímica como carcinoides bronquiales.

Los 18 pacientes diagnosticados de carcinoides bronquiales representan una incidencia del 2,8% del total de los cánceres de pulmón.

Analizamos en ellos las siguientes variables: edad y sexo, forma de presentación clínica, estudio funcional preoperatorio (FEV1 [volumen espiratorio forzado en 1 segundo] e índice de Tiffenau), características radiológicas (patrón radiológico y localización), hallazgos de la fibrobroncoscopia (signos directos e indirectos), tipo de intervención, hallazgos del estudio histológico, TNM y morbimortalidad.

En todos los pacientes se realizó toracotomía; las piezas de resección fueron analizadas en el Servicio de Anatomía Patológica de nuestro hospital, incluyendo adenopatías y bordes de resección; así mismo, se realizaron estudios de inmunohistoquímica para la citoqueratina, cromogranina, sinaptofisina y la enolasa neuroespecífica, llegándose a un diagnóstico definitivo del tipo de tumor y la extensión del mismo.

## Resultados

De los 18 pacientes estudiados, seis (33,4%) fueron varones y 12 (66,6%) mujeres, con una edad media de 54,8 años (límites: 16-72), lo cual representa una incidencia del 2,8% del total de los cánceres de pulmón (tabla I).

Desde el punto de vista clínico, 4 casos fueron asintomáticos, descubriéndose el tumor por un hallazgo radiológico casual. Los 14 restantes cursaron con una clínica variada, presentando ocho (44,5%) infección recurrente, seis (33,3%) dolor torácico, seis (33,3%) tos, cinco (27,8%) fiebre, dos (11,1%) hemoptisis y uno (5,5%) cursó con síndrome carcinoides. La patología pulmonar más frecuentemente asociada fue la OCFA (obstrucción crónica al flujo aéreo) (22%). El estudio funcional preoperatorio realizado a los 18 pacientes puso de manifiesto que en 2 casos presentaban un FEV1 inferior a 1.300 ml/s, encontrándose en el resto de los pacientes dentro de los límites de la normalidad. El tiempo medio transcurrido entre la primera manifestación y el diagnóstico de la enfermedad fue de 240 días (límites: 120-450 días).

La radiografía simple de tórax realizada en todos los casos mostró la presencia de un nódulo pulmonar solitario y una imagen de atelectasia en 5 y 2 casos, respectivamente, en 15 pacientes se realizó una tomografía axial computarizada torácica. La forma más frecuente de presentación radiológica fue como nódulo pulmonar solitario (9 casos [50%]) (tabla II).

En 10 pacientes (55,5%) el tumor carcinoides estaba en el pulmón derecho, mientras que en los ocho restantes (44,5%) se encontraba en el izquierdo, con un claro predominio de los bronquios lobares, sobre todo infe-

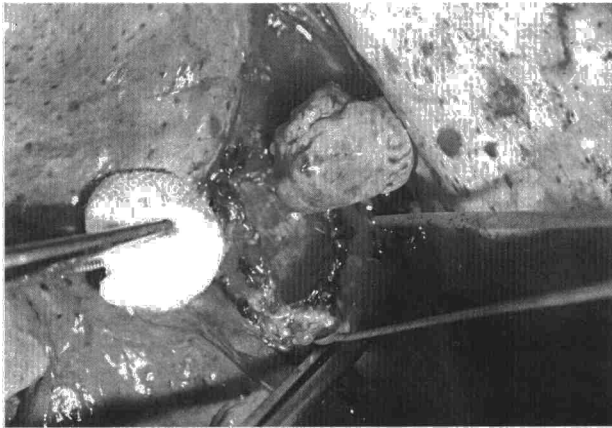


Fig. 2. Visualización de una tumoración endobronquial durante el acto quirúrgico.

riores 11 (61,1%). Respecto a la situación bronquial, en 14 de los 18 casos el tumor era central, siendo el resto de localización periférica, salvo uno en el mediastino. El tamaño tumoral osciló entre 1 y 5 cm de diámetro con una media de 2,8 cm.

La fibrobroncoscopia realizada en 16 pacientes mostró signos indirectos de tumor en siete y signos directos en 9 casos (fig. 1), todos ellos biopsiados, de los cuales en cuatro se llegó al diagnóstico de carcinóide. Tras la biopsia dos pacientes presentaron una hemorragia que cedió espontáneamente. En dos se realizó una PAAF con resultado positivo.

Todos los pacientes se intervinieron; en 15 casos se realizó una lobectomía, neumonectomía en 2 casos y broncotomía con exéresis de la tumoración en uno (fig. 2) (tabla III). Las complicaciones postoperatorias fueron una infección de herida y una atelectasia. El estudio anatómopatológico mostró afectación de los bordes de resección en 2 casos. En ambos casos, existía una limitación funcional (FEV1 < 1.300 ml/s) que impedía la ampliación de los límites de resección. Sin embargo, en ninguno de ellos hubo progresión de la enfermedad. Trece (72,2%) fueron diagnosticados de

TABLA IV  
Positividad de los panmarcadores neuroendocrinos

| Panmarcadores neuroendocrinos | Positividad |
|-------------------------------|-------------|
| Enolasa neuronal específica   | 15          |
| Cromogranina                  | 10          |
| Citoqueratina                 | 7           |
| Sinaptofisina                 | 5           |

TABLA V  
Estadio tumoral de los carcinoides bronquiales

|            | TNM    | N.º casos |
|------------|--------|-----------|
| Estadio I  | T1N0M0 | 2         |
|            | T2N0M0 | 12        |
| Estadio II | T1N1M0 | 1         |
|            | T2N1M0 | 2         |

TNM: tumor-adenopatía-metástasis.

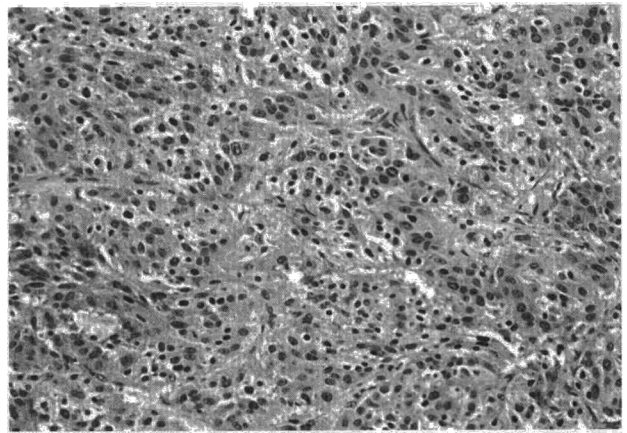


Fig. 3. Imagen microscópica x 200 de un carcinóide atípico con positividad para la enolasa neuroespecífica, visualizando un aumento de la actividad mitótica.

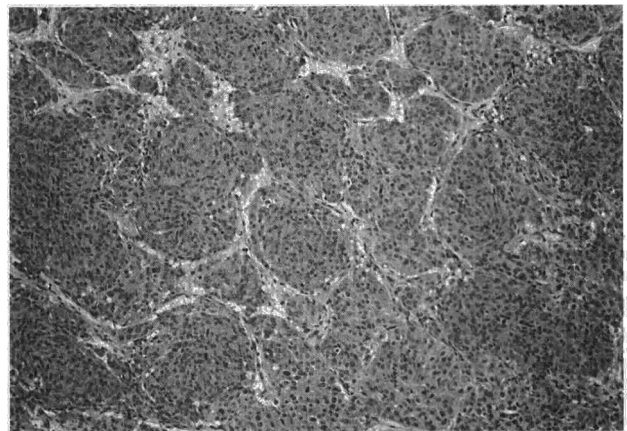


Fig. 4. Imagen microscópica x 100 de carcinóide típico con positividad para la cromogranina.

carcinoides típicos y cinco (27,8%) de atípicos. La enolasa neuroespecífica fue positiva en 15 pacientes y la cromogranina en 10 (figs. 3 y 4) (tabla IV).

Respecto a la extensión tumoral, la mayoría de ellos (14-77,8%) se encontraban en estadio I (tabla V). En nuestra serie sólo un paciente presentó metástasis a distancia, detectándose metástasis regionales en 3 casos (16,6%).

Con respecto a la mortalidad, tres de ellos han fallecido; uno de ellos diagnosticado de un carcinóide atípico por metástasis cerebrales a los 8 meses de la intervención y los otros dos por patología multiorgánica no relacionada con el tumor. Por tanto, 15 de los 18 pacientes se encuentran libres de enfermedad en el momento actual, con una mediana de supervivencia de 2 años y 3 meses.

### Discusión

Tradicionalmente los tumores carcinoides se incluyeron en el grupo de los adenomas bronquiales por su localización y crecimiento lento, atribuyendo su origen a las glándulas mucosas bronquiales<sup>5,6</sup>. Sin embargo, el

término adenoma implica benignidad, y actualmente, de acuerdo con la clasificación de la OMS, los tumores carcinoides se incluyen dentro de los tumores epiteliales malignos<sup>3</sup>.

Al igual que el carcinoma de células pequeñas, derivan de las células de Kulchitzky del epitelio bronquial, siendo capaces de producir determinadas sustancias químicas responsables del síndrome carcinoide, por lo que se incluyen dentro de los tumores neuroendocrinos del pulmón<sup>6</sup>.

Son tumores poco frecuentes; su incidencia es del 3-5% de todas las neoplasias primitivas de pulmón<sup>5,6</sup>. En nuestra serie ésta era del 2,8%. No existen diferencias en relación al sexo; en nuestra casuística, la incidencia fue más elevada en los varones (61,1%), con una relación varón:mujer de 2:1. En líneas generales se pueden presentar a cualquier edad, aunque la incidencia máxima se sitúa alrededor de los 50-60 años; son raros en la infancia<sup>6</sup>.

La forma clínica de presentación es variada, estando condicionada por la situación del tumor<sup>7</sup>. Los de localización periférica suelen ser asintomáticos, mientras que los centrales se caracterizan por una clínica inespecífica, siendo los síntomas más frecuentes infección recidivante, tos, fiebre, dolor torácico, hemoptisis y disnea, todo ello relacionado con la obstrucción bronquial provocada por el crecimiento del tumor<sup>7</sup>. En los pacientes, la infección recurrente fue el síntoma más frecuente, presentándose en el 44,5% de los casos. El síndrome carcinoide es raro (1-2%); consiste en episodios de enrojecimiento de la piel, cianosis, crisis de asma, diarrea crónica y enfermedad valvular; su presencia está asociada a la existencia de metástasis hepáticas<sup>8</sup>, generalmente en carcinoides atípicos. En nuestra serie sólo un paciente lo presentó, tratándose de un carcinoide atípico sin metástasis hepáticas. Debido a la inespecificidad de los síntomas y signos, el tiempo transcurrido entre la primera manifestación y el diagnóstico de la enfermedad es largo<sup>7</sup>, como ocurrió en nuestra casuística.

El diagnóstico de presunción viene determinado por la clínica respiratoria descrita, asociado a los hallazgos radiológicos. Los patrones radiológicos más comunes de presentación son el nódulo pulmonar solitario seguido de la existencia de una masa pulmonar y la atelectasia segmentaria, lobar o total<sup>9</sup>, como en nuestra serie.

La tomografía computarizada (TC) torácica permite la realización de un estudio locorregional y de extensión del tumor, evalúa sus características y localización exacta, especialmente en casos de ocupación endobronquial sin otros signos acompañantes, ocupación hilar y mediastínica, y demuestra la posible existencia de lesiones pulmonares secundarias<sup>5</sup>. En nuestra serie la TC fue determinante ya que permitió la estadificación en el 100% de los casos, confirmó lesiones detectadas en la radiografía simple de tórax y mostró cuatro nódulos pulmonares solitarios que pasaron desapercibidos en dicha exploración. Además detectó otras lesiones asociadas en 2 casos. Los carcinoides bronquiales se distribuyen por igual entre ambos pulmones, localizándose el 75% en bronquios lobares<sup>6,10,11</sup>; en nuestra serie existió un claro predominio en los lóbulos inferiores (61,1%).

La fibrobroncoscopia permite apreciar signos directos (masa color rojo cereza que procede de la submucosa) e indirectos (atelectasia). La realización de biopsia permite el estudio anatomopatológico, constituyendo el método de elección para el diagnóstico de certeza. Existe controversia en cuanto a la realización de la biopsia dado el potencial riesgo de hemorragia<sup>6,12</sup>. Mientras que algunos autores aconsejan practicarla de forma rutinaria preoperatoriamente, dado que no consideran que el riesgo de sangrado sea muy elevado<sup>6,9,14</sup>, otros son contrarios a ésta, alegando la posibilidad de complicaciones y baja capacidad diagnóstica<sup>13</sup> como ocurrió en nuestra serie, donde 9 pacientes fueron biopsiados y en sólo cuatro se llegó al diagnóstico histológico de carcinoide, siendo en el resto de los casos inespecífica. En nuestra opinión deberá realizarse en todos aquellos casos en los que no exista un riesgo elevado de sangrado. Por otra parte, el rendimiento diagnóstico de la biopsia bronquial varía según el tipo del carcinoide del que se trate<sup>9</sup>. De los 9 casos que se biopsiaron en nuestra serie, cuatro fueron diagnósticos. En ocasiones se puede realizar una PAAF, como ocurrió en 2 pacientes con nódulos periféricos, en los que el resultado fue positivo.

El tratamiento quirúrgico es el de elección, ya que no existe evidencia de utilidad de la quimioterapia o la radioterapia frente a este tumor, y dependerá del tamaño, localización y agresividad<sup>5,8,15</sup>. En líneas generales la lobectomía es la técnica más frecuentemente realizada<sup>5,8,15</sup>, como en nuestra serie; la neumonectomía es necesaria en casos de afectación del bronquio principal en los que el parénquima es irrecuperable<sup>5</sup> como ocurrió en 2 pacientes. La broncotomía permite la exéresis del tumor, fundamentalmente, los que son pediculados, permitiendo preservar el parénquima pulmonar funcionante; en determinados casos es posible realizar la resección del bronquio afectado con sutura directa<sup>8</sup>. La resección endobronquial por YAG-láser es utilizada como medida paliativa en los casos irresecables con obstrucción de las vías aéreas centrales o en pacientes que no cumplen criterios de operabilidad, no debiendo indicarse como técnica de elección dado que suelen seguirse de recidiva local de hasta el 70%<sup>9</sup>.

Desde el punto de vista anatomopatológico, los carcinoides se clasifican en típicos y atípicos, diferenciándose según los criterios de Paladugu<sup>4</sup>, por la ausencia de mitosis y necrosis característica del típico y el aumento de la actividad mitótica y la posible existencia de necrosis presente en el atípico. La importancia de esta clasificación estriba en el distinto pronóstico de ambos<sup>15,16</sup>; éste es peor en los atípicos<sup>13,15,16</sup>, dado que presentan mayor grado de invasión vascular<sup>15,16</sup> y un porcentaje de metástasis ganglionares superior al de los típicos y por tanto una supervivencia menor<sup>4,15,16</sup>.

Dentro del grupo de panmarcadores neuroendocrinos destacan, por su difundida utilización para el diagnóstico de diferenciación neuroendocrina, la cromogranina, la sinaptofisina y la enolasa neuronal específica, la cual se considera el mejor marcador disponible para el tejido neuroendocrino y que, junto con la microscopía electrónica, permite separar las neoplasias neuroendocrinas de las que no lo son<sup>17</sup>, por lo que consideramos necesaria

su determinación en todos los casos; este marcador fue positivo en 15 pacientes (83,4%). Por lo tanto, nuestros resultados reafirman la utilidad de la determinación de los panmarcadores neuroendocrinos en el diagnóstico de confirmación de los carcinoides bronquiales.

La supervivencia se encuentra en relación con el tipo de tumoral; ésta se sitúa a 5 y 10 años en el 96 y 84%, respectivamente<sup>15</sup>. En nuestra casuística es del 94,5% a los 5 y 7 años, con una mediana de supervivencia de 2 años y 3 meses.

El principal factor que influye en el pronóstico es la realización de un tratamiento curativo, junto con el grado de invasión vascular, el tamaño y el tipo de tumor<sup>15,16</sup>. Se trata de tumores de crecimiento extremadamente lento, con poca capacidad de metastatizar a distancia<sup>6</sup>; en nuestra serie aparecieron metástasis a distancia en un único caso y metástasis regionales en el 16% de la casuística. Solamente un paciente falleció por causas relacionadas con esta enfermedad.

De todo lo anteriormente expuesto, consideramos que la determinación de panmarcadores neuroendocrinos junto con la microscopia electrónica desempeña un papel fundamental en el diagnóstico de estas neoplasias; de todos ellos, la enolasa neuroespecífica es considerada el mejor marcador para el tejido neuroendocrino. En líneas generales se consideran tumores de buen pronóstico, con porcentaje de supervivencia elevado y poca capacidad de metastatizar a distancia.

#### BIBLIOGRAFÍA

1. Laennec RTH. *Traite de láuscultation mediate et des maladies des poumons et du coeur* (3.ª ed.). Vol 1. París: Claude 1831; 250.
2. Kramer R. Adenoma of bronchus. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1930; 39: 689-675.
3. World Health Organization. The WHO histological typing of lung tumours. *Am J Clin Pathol* 1982; 77: 123-136.
4. Paladugu R, Benfield J, Pak H, Ross R, Teplitz L. Bronchopulmonary Kulchitzky cell carcinomas. *Cancer* 1985; 55: 1.303-1.311.
5. Martín N, Zaman MB, Bains MS, Burt ME, McCormack PM, Rusch VW et al. Treatment and prognosis in bronchial carcinoids involving regional lymph nodes. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1994; 107: 1-7.
6. Davila DG, Dunn WF, Tazelaar HD, Pairolero PC. Bronchial carcinoid tumors. *Mayo Clin Proc* 1993; 68: 795-803.
7. Lobo Beristain JL, Luzurraga S, Ponce de León L, Pérez-Martín M. Atrapamiento aéreo, hipoperfusión unilateral y neumotórax espontáneo secundario a carcinoides bronquiales. *Arch Bronconeumol* 1988; 24: 218-220.
8. Stamatis G, Freitag L, Greschchna D. Limited and radical resection for tracheal and bronchopulmonary carcinoid tumour. *Eur J Cardio Thorac Surg* 1990; 4: 527-533.
9. Pérez E, Zapatero J, Carrillo F, Golpe A, Fogue L, Lago J et al. Carcinoides bronquiales. Utilidad de la confirmación citohistológica prequirúrgica. Experiencia en 26 casos. *Arch Bronconeumol* 1989; 25: 262-266.
10. Smolle-Jüttner FM, Popper H, Klemen H, Pinter H, Pongratz-Roeger M, Smolle J et al. Clinical features and therapy of typical and atypical bronchial carcinoid tumors. *Eur J Cardiothorac Surg* 1993; 7: 121-125.
11. García-Río FJ, Talavera IG, Rubio BG, Prados C, Rodríguez P. Clinical study of 20 cases of bronchial carcinoid. *An Med Interna* 1992; 9: 9-13.
12. Galve F, Teller P, Mateo ML, Muniesa JA. Carcinoides bronquiales: diagnóstico histológico. *An Med Inter* 1993; 10: 257-258.
13. Romero S, Oltra A, Martín C, Padilla Y, García R, Izquierdo M. Significado de la hemoptisis en los tumores pulmonares primitivos. *Arch Bronconeumol* 1990; 26: 61-64.
14. Fraga M, Couce M, Rami R, Ledo R, Corbal M, Berdugo M et al. Carcinoides bronquiales: estudio clínico, histopatológico e inmunohistoquímico. *Arch Bronconeumol* 1990; 16: 12-16.
15. Harpole DH, Feldman JM, Buchanan S, Young WG, Wolfe WG. Bronchial carcinoid tumours: a retrospective analysis of 126 patients. *Ann Thorac Surg* 1992; 54: 50-55.
16. Conley YD, Cafoncelli AR, Khan JH, Aburahma AF, Bolland JP. Bronchial carcinoid tumour: experience over 20 years. *Am Surg* 1992; 58: 670-672.
17. Vadasz P, Palfy G, Egervay M, Schaff Z. Diagnosis and treatment of bronchial carcinoid tumors: clinical and pathological review of 120 operated patients. *Eur J Cardiothorac Surg* 1993; 7: 8-11.