

Carcinoma bronquioloalveolar

A. Sánchez Armengol, R. Ayerbe García, T. Montemayor Rubio, F. Borderas Naranjo*, J.F. Medina Gallardo y F. Ortega Ruiz

Servicio de Neumología. Departamento de Medicina Interna y * Departamento de Anatomía Patológica. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla.

Aportamos 22 casos de carcinoma bronquioloalveolar diagnosticados en un plazo de 21 años y revisamos el concepto y su relación con otras formas de adenocarcinoma pulmonar. En todos los casos se valoró la historia clínica, la forma de presentación radiológica y la citología de esputo. En 17 se realizó broncofibroscopia, en 14 biopsia por toracotomía y cuatro fueron necropsias.

Encontramos un predominio de varones con una edad media de 57 años. El síntoma más frecuente fue la tos (50 %). El patrón radiológico más observado fue el retículo-nodular bilateral (32 %), seguido del nódulo pulmonar solitario y neumónico (22,7 % cada uno). En todos los pacientes, el diagnóstico se hizo en base al hallazgo de un patrón anatomopatológico considerado típico, en el material de la biopsia transbronquial, por toracotomía o necropsia. Valoramos además la rentabilidad de otros métodos diagnósticos.

Arch Bronconeumol 1992; 28:227-230

Introducción

El carcinoma bronquioloalveolar (CBA) es el carcinoma pulmonar primitivo (CPP) de presentación menos frecuente, con una incidencia que varía en las distintas series entre 1 y 9 %. Desde que fuera descrito por primera vez por Malassez en 1876, ha sido objeto de gran controversia respecto a su origen y significado.

En este trabajo revisamos nuestra serie de pacientes con CBA, valorando las diferentes formas de comportamiento clínico, las distintas aportaciones diagnósticas y, sobre todo, los problemas conceptuales y de diferenciación con el adenocarcinoma primario de pulmón (APP) o con las metástasis pulmonares de adenocarcinomas de otro origen.

Bronquioloalveolar carcinoma

We report 22 cases of bronchioloalveolar carcinoma which were diagnosed during a period of 21 years. We revise the concept and its relationship with other types of pulmonary carcinoma. In all cases we evaluated the clinical history, the radiologic form of presentation, and the cytologic examination of the sputum. Fiberoptic bronchoscopy was performed in 17 patients, biopsy through a thoracotomy in 14, and necropsic study in 4 patients. We observed a male sex predominance with a mean age of 57 years. The most frequent symptom was cough (50 %). Bilateral reticulo-nodular pattern was the most common radiologic finding (32 %), followed by solitary pulmonary nodule (22,7 %) and pneumonic pattern (22,7 %). In all patients the diagnosis was based on the presence of a typical pathologic pattern in specimen obtained from transbronchial biopsy, thoracotomy, or during the necropsic study. We also evaluated the yield of other diagnostic procedures.

Material y métodos

Revisamos todos los casos de CBA diagnosticados en nuestro Servicio entre los años 1970 y 1991, seleccionando un grupo de 22 pacientes en los que el diagnóstico se hizo en base al estudio anatomopatológico del material obtenido por biopsia transbronquial (5 casos), biopsia pulmonar por toracotomía (12 casos) o necropsia (4 casos).

La distribución por sexos fue 16 hombres y seis mujeres con una edad media de 57 años (con límites entre 25 y 73). En todos los casos se recogieron los datos de anamnesis y exploración física, valorando especialmente los síntomas que se presentaron más frecuentemente al comienzo del proceso y los datos positivos de la semiología pulmonar. En todos se valoró el estudio radiológico de tórax en dos proyecciones, realizado en el momento del diagnóstico y complementado, en alguna ocasión, con TAC torácica (6 casos). Se hizo citología de esputo en los 22 pacientes de la serie y sólo en tres se practicó punción aspirativa transtorácica. En 17 pacientes se realizó broncofibroscopia, con biopsia trans-

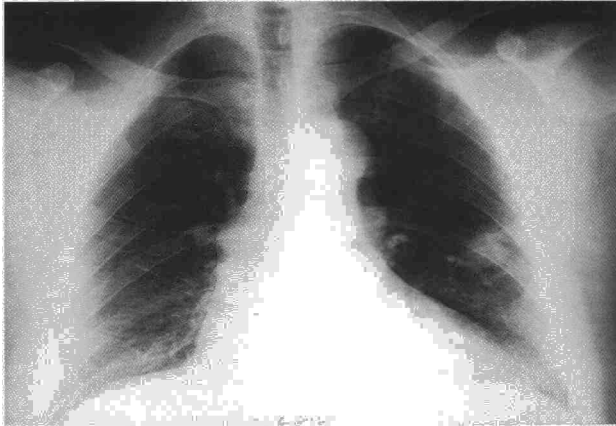
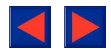


Fig. 1. Carcinoma bronquioloalveolar en forma neumónica.

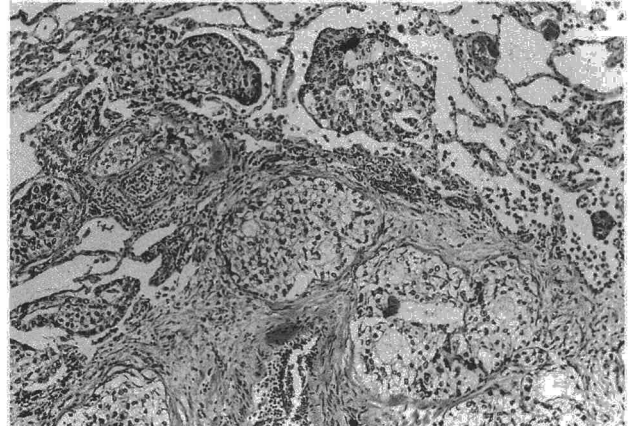


Fig. 2. Células epiteliales cilíndricas o cúbicas que revisten los tabiques alveolares y algunos bronquiolos y que sobresalen en las cavidades en formaciones papilares. En algunas áreas las células pueden descamarse hacia los alveolos.

bronquial (BTB) en 13 de los mismos. Se obtuvo biopsia pulmonar por toracotomía en 14 casos y por necropsia en cuatro. Para establecer el diagnóstico de CBA nos basamos en criterios anatomopatológicos aplicados a muestras pulmonares obtenidas por biopsia transbronquial, toracotomía o necropsia.

Resultados

La edad media de presentación osciló entre 25 y 73 años, con una media de $57 \pm 11,1$. En nuestra serie hubo un claro predominio de varones (16/6).

Entre los antecedentes personales investigados destaca el hábito tabáquico que se presentó en el 54 % de los pacientes con un consumo promedio de 30 cigarrillos al día. Uno de los pacientes presentaba como antecedentes el diagnóstico hecho 7 años antes de un melanoma cutáneo. En ningún caso se encontró el antecedente de procesos cicatriciales pulmonares antiguos.

En el momento del diagnóstico, sólo tres pacientes (13,6 %) permanecían asintomáticos, presentando todos ellos un patrón radiológico de nódulo pulmonar solitario. En el resto, la tos fue el síntoma más frecuente estando presente en 11 pacientes (50 %), en nueve de los cuales fue productiva (36 %) y sólo en uno hemoptóica. Otros síntomas, como la fiebre y la disnea, se presentaron en siete pacientes cada uno (32 %). Se recogió la existencia de síndrome constitucional (astenia, anorexia y pérdida de peso superior al 10 % en los últimos seis meses) en un total de cinco pacientes (23 %), y, por último, encontramos como síntoma menos frecuente el dolor torácico, que sólo se presentó en cuatro (18 %).

En los estudios radiológicos realizados, el patrón de presentación más frecuente fue el reticulonodular de distribución bilateral (7 casos), seguido de las formas nódulo pulmonar solitario (NPS) y neumónica en cinco casos cada uno (fig. 1). En cuatro, la presentación era como nódulos múltiples de un tamaño entre 1 y 3 cm y en dos existía derrame pleural acompañante.

Respecto a los métodos de diagnóstico, diferenciamos la rentabilidad de los mismos para el genérico de

carcinoma de la que mostraron para el específico del CBA. Así vemos (tabla I), que la citología de esputo, practicada en todos los pacientes, fue indicativa de carcinoma en nueve de los 22 casos pero sólo en dos fue sugestiva de CBA. La citología de líquido pleural obtenido por toracocentesis, la biopsia pleural con aguja de Abrams y la punción aspirativa transtorácica, en nuestra serie no fueron de utilidad en el diagnóstico de CBA, si bien el bajo número de casos en que se practicaron hace difícil la valoración de este resultado. Se practicó broncofibroscopia en 17 pacientes, con cepillado y aspirado en todos los casos y biopsia transbronquial en 13. El cepillado fue diagnóstico de carcinoma en tres casos, pero en ninguno sugirió CBA. Con el material del aspirado se llegó al diagnóstico de carcinoma en cinco casos, tres de ellos sugestivos de CBA. La biopsia transbronquial tuvo mayor rentabilidad diagnóstica, con siete casos positivos para carcinoma y cinco diagnósticos de CBA. Se consideró como típico de CBA el modelo anatomopatológico descrito como: "células epiteliales cilíndricas o cúbicas que revisten los tabiques alveolares y algunos bronquiolos, y que sobresalen en las cavidades alveolares en formaciones papilares. En algunas áreas las células pueden descamarse hacia los alveolos" (fig. 2).

TABLA I
Métodos diagnósticos del carcinoma bronquioloalveolar

	Totales	Positivos carcinoma	%	Especificidad CBA	%
Esputo	22	9	41	2	9
Líquido pleural	2	1	50	0	0
Punción aspiración	3	2	67	0	0
FB Cepillo	17	3	18	0	0
Aspirado	17	5	30	3	17
FB-BTB	13	7	54	5	38
Biopsia pleural	1	0	0	0	0
Toracotomía	14	14	100	14	100
Necropsia	4	4	100	4	100

CBA: carcinoma bronquioloalveolar; FB: fibrobroncoscopia; BTB: biopsia transbronquial.



Discusión

El CBA es una forma de CPP cuyo origen y significado ha sido motivo de controversia durante mucho tiempo. En 1876, Malassez¹ describe por primera vez la forma multinodular de la enfermedad. En 1904, Musser describe otras formas de presentación: la forma neumónica y la difusa.

En 1960, Liebow² reúne estas diferentes entidades bajo un único concepto, el de CBA, que definió como un adenocarcinoma bien diferenciado en la periferia del pulmón, con tendencia a extenderse dentro de sus confines por vía aerógena y linfática, y en el que las paredes de los alveolos actúan como estroma de soporte para las células neoplásicas. La OMS en 1967 aceptó el concepto de CBA y lo clasificó como una modalidad morfológica del adenocarcinoma de pulmón³. Sin embargo, las discusiones sobre el CBA no han dejado de repetirse, ya que la variedad de presentación clínica, evolución y respuesta al tratamiento hacen que sea una forma compleja de neoplasia pulmonar. Además, hasta hace poco tiempo no se había definido cual es la relación exacta que hay entre esta forma de neoplasia y el APP⁴.

El CBA es el menos frecuente de los CPP, oscilando su incidencia entre el 1,1 y el 9 % según las series³. Aunque parece que no tiene predilección clara por ningún sexo, describiéndose incluso con mayor frecuencia en la mujer⁵, en nuestra serie de 22 pacientes 16 eran varones con una edad media de presentación similar a la de otras neoplasias pulmonares ($57 \pm 11,1$ años). Está descrita una baja incidencia ($< 0,8$ %) en pacientes menores de 20 años⁶.

En nuestra serie, el 50 % de los pacientes consumían un promedio de 30 cigarrillos al día y en ninguno de ellos existían cicatrices pulmonares previas. En otras series sin embargo^{5,7-9}, no se ha encontrado relación con el hábito tabáquico y sí, en cambio, ha sido frecuente su asociación con áreas cicatriciales secundarias a tuberculosis, abscesos, quistes, bronquiectasias o neumonitis crónica³, lo que ocurre también en otros adenocarcinomas. Hay trabajos que establecen la existencia de una relación entre el CBA y ciertas enfermedades inmunológicas, sobre todo la esclerosis sistémica progresiva¹⁰.

La forma de presentación clínica del CBA es muy variable. De hecho en nuestra serie, en un 13 % de los casos fue un hallazgo radiológico casual (25-50 % en otras series) correspondiendo todos ellos a formas radiológicas de NPS. En el resto, la tos fue el síntoma más frecuente estando presente en 11 pacientes (50 %) con expectoración mucosa en ocho de ellos y características de broncorrea en uno. Este síntoma, más frecuente en las formas difusas³, es considerado más típico aunque menos frecuente que la tos seca⁷. Según Homma¹¹, las propias células neoplásicas serían las responsables directas de esta hipersecreción de moco. Otros síntomas como la fiebre y la disnea se presentaron en siete pacientes cada uno (32 %), síndrome constitucional en cinco (23 %), dolor torácico en cuatro (18 %) y hemoptisis en uno (4,5 %). La presencia de derrame pleural, descrito en pocas ocasiones al

principio del proceso (8-10 % en las formas localizadas y 25 % en las difusas) y en mayor número de casos conforme progresa la enfermedad³, fue constatado en dos de nuestros pacientes (9 %) desde el momento del diagnóstico.

En lo que respecta a la forma de presentación radiográfica, el patrón más frecuente, en el 31,8 % de nuestros pacientes, fue el CBA en forma retículo-nodular con una distribución bilateral en todos los casos. El CBA forma NPS, que representa la forma más frecuente descrita en la literatura (60-80 %), representó en nuestra serie un 22,7 % (5 casos) destacando su asentamiento en los lóbulos superiores y su carácter oligosintomático. Suelen ser nódulos de 1 a 10 cm de diámetro, de bordes mal definidos que no atraviesan las cisuras, ni se acompañan de adenopatías, apareciendo en la TAC como masas pequeñas y periféricas, con seudocavitaciones y conexiones lineales con la pleura muy sugestiva de CBA¹². Esta forma nodular alcanza supervivencias de 4-15 años si se hace un tratamiento quirúrgico a tiempo, ya sea lobectomía o neumonectomía¹³⁻¹⁵, con un porcentaje de curación de hasta el 50 %. Es de destacar que en nuestra serie uno de los casos con esta forma de presentación radiológica y asintomático en el momento del diagnóstico, a pesar de recibir tratamiento quirúrgico precoz (lobectomía) falleció a los dos años por recidiva en el pulmón residual y metástasis cerebrales. Coincidiendo con otras series publicadas, el 22,7 % presentó un CBA forma neumónica, variedad típica pero tardía de esta neoplasia¹⁶, y con una supervivencia inferior a los tres años. Por último, el 18 % (4 casos) se presentaron como CBA forma multinodular (25-35 % de los CBA en la literatura). Esta forma se describe en radiología como un conjunto de imágenes nodulares de 3-5 cm cada una afectando fundamentalmente a ambos lóbulos superiores y para cuyo diagnóstico se ha demostrado que la TAC es mucho más sensible que la radiología convencional¹⁷.

El CBA se considera una enfermedad de evolución relativamente lenta y variable, con una típica diseminación por vía aérea, aunque también lo hace siguiendo las vías hemática y linfática. A partir de formas nodulares aisladas, si no existe tratamiento correcto, se originarán al cabo de un período variable de años y por diseminación aerógena o linfática, las formas difusas multinodular o neumónica. En el momento del diagnóstico, en ninguno de nuestros pacientes existían metástasis a distancia, si bien en la literatura se describen con una frecuencia de un 13 %⁹, sobre todo en las formas multinodulares con diseminación precoz a ganglios hiliares y posteriormente a hígado, cerebro, suprarrenales y hueso.

En lo referente a la celularidad del CBA, en base a la cual se han defendido distintas teorías acerca del origen de esta forma de adenocarcinoma, hoy podemos decir que todos los hallazgos celulares considerados en su momento típicos de la forma bronquioloalveolar, como el predominio de células de Clara, de neumocitos tipo II con histoquímica productora de surfactante, proliferación de células caliciformes etc.,



pueden encontrarse también en otros adenocarcinomas, aunque es el adenocarcinoma con predominio de células de Clara el que más frecuentemente crece como CBA^{18,19}. Así, hoy en día, teorías conocidas como la "alveolar", "bronquiolar"²⁰ y "unitaria"²¹ basadas en el predominio celular tienen escaso valor.

Actualmente, consideramos que el CBA no es una entidad anatomopatológica *per se*, sino una forma de APP con un patrón de crecimiento característico, en el que las células neoplásicas tapizan las vías aéreas distales, desde el alveolo y bronquiolos respiratorios terminales, hacia vías cada vez más centrales. Las células neoplásicas se apoyan en las paredes alveolares y bronquiolares sin dañarlas y sin invadir el estroma subyacente⁹. La ausencia de adenocarcinoma extrapulmonar facilitará la diferenciación de dicha entidad ya que, en ocasiones, las metástasis pulmonares de otros adenocarcinomas, como los de páncreas, vías biliares, colon, mama, estómago y riñón²², pueden adoptar este patrón de crecimiento haciendo imposible la diferenciación con el CBA. Asimismo, las metástasis de un CBA pueden ser difíciles de diferenciar de un adenocarcinoma primitivo del órgano donde asientan dichas metástasis. Por otra parte, si un CBA se acompaña de metástasis en ganglios linfáticos, el aspecto morfológico que adopta en el ganglio es el de un adenocarcinoma convencional. Por todo lo anterior, nosotros hemos seleccionado un grupo de 22 pacientes en los que el diagnóstico se hizo en base al estudio anatomopatológico del material obtenido por biopsia transbronquial, biopsia pulmonar por toracotomía o necropsia para, de esta forma, demostrar el patrón de crecimiento típico. No obstante, la presencia de células aplanadas poligonales, las características nucleares de adenocarcinoma, la presencia de células mucosecretoras y fundamentalmente la *presencia de papilas*, son hallazgos citológicos con suficiente entidad para sugerir el diagnóstico de CBA, haciendo que métodos como el lavado bronquioalveolar sean útiles para el diagnóstico de CBA²⁴.

BIBLIOGRAFÍA

1. Malassez L. Examen histologique d'un cas de cancer encephaloide du poumon (epithelioma). Arch Physiol Norm Path 1876; 3: 353-372.

2. Liebow A. Bronchiolo-alveolar carcinoma. Adv Intern Med 1960; 10:329-358.

3. Velilla Marco L, López-Galindo MP, Pérez-Trullén A, Álvarez Alegret R, Muñoz Fernández JR y Marín Trigo JM. Carcinoma bronquioloalveolar. Arch Bronconeumol 1987; 23:289-297.

4. Grover FL, Piantadosi S and the Lung Cancer Study Group. Recurrence and survival following resection of bronchioalveolar carcinoma of the lung-The lung cancer study group experience. Ann Surg 1989; 209:779-790.

5. Schraufnagel D, Peloquin A, Paré JAP, Wang NS. Differentiating bronchioalveolar carcinoma from adenocarcinoma. Am Rev Respir Dis 1982; 125:74-79.

6. Case Records n. 4-1976. N Eng J Med 1976; 294:210-217.

7. Knudson RJ, Hatch HB, Mitchell WT, Ochsner A. Unusual cancer of the lung. II. Bronchiolar carcinoma of the lung. Dis Chest 1965; 48:628-633.

8. Kress MB, Allan WB. Bronchioalveolar tumours of the lung. Bull Johns Hopkins Hosp 1963; 112:115-142.

9. Lundington LG, Verska JJ, Howard T, Kypridakis G, Brewer LA. Bronchiolar carcinoma (alveolar cell), another great imitator: a review of 41 cases. Chest 1972; 61:622-628.

10. Spencer H, Reaburn C. Pulmonary (bronchiolar) adenomatosis. J Pathol Bacteriol 1956; 71:145-154.

11. Homma H, Kira S, Takahashi Y, Imai H. A case of alveolar cell carcinoma accompanied by fluid and electrolyte depletion through production of voluminous amounts of lung liquid. Am Rev Respir Dis 1975; 111:857-862.

12. Kuhlmar JE, Fishman EK, Kuhajda FP et al. Solitary bronchioalveolar carcinoma: CT criteria. Radiology 1988; 167:379-382.

13. Delarue NC, Andersen W, Sanders D, Starr J. Bronchioalveolar carcinoma. A reappraisal after 24 years. Cancer 1972; 29:90-97.

14. Donaldson JC, Kaminsky DB, Elliott RC. Bronchiolar carcinoma. Report of 11 cases and review of the literature. Cancer 1978; 41:250-258.

15. Marzano MJ, Deschler T, Mintzer RA. Alveolar cell carcinoma. Chest 1984; 86:123-128.

16. Epstein DM, Gefter WB, Miller WT. Lobar bronchioalveolar cell carcinoma. AJR 1982; 139:463-468.

17. Metzger RA, Mulhern CB, Arger PH, Coleman BG, Epstein BM, Gefter WB. CT differentiation of solitary from diffuse bronchioalveolar carcinoma. J Comput Assisted Tomography 1981; 5:830-833.

18. Greenberg SD, Smith MN, Spjut HJ. Bronchiolo-alveolar carcinoma. Cell of origin. Am J Clin Pathol 1975; 63:153-167.

19. Asamson JS, Senior RM, Merrill T. Alveolar cell carcinoma. An electron microscopic study. Am Rev Respir Dis 1969; 100:618-623.

20. Delage J, Molina CL, Petit M, Kantelip B. Apport d l'ultrastructure au diagnostic des cancers bronchioalveolaires. Rev Mal Resp 1984; 1:221-225.

21. Espinoza CG, Balis JU, Saba SR, Paciga JE, Shelley SA. Ultrastructural and immunohistochemical studies of bronchioalveolar carcinoma. Cancer 1984; 54:2.182-2.189.

22. Rosenblatt MB, Lisa JR, Collier F. Primary and metastatic bronchioalveolar carcinoma. Dis Chest 1967; 52:147-152.

23. Springmeyer SC, Hackman R, Carlson JJ, McClellan JE. Bronchiolo-alveolar cell carcinoma diagnosed by bronchoalveolar lavage. Chest 1983; 83:278-279.