

CANCER BRONCOPULMONAR, TIPO BRONQUIOLOALVEOLAR. ESTUDIO DE ONCE CASOS Y REVISION DE LA LITERATURA

I. García-Talavera, F. García Ríó, B. García Rubio*, M. Vázquez, J.F. Francés, S. Díaz Lobato, J.M. Pino y C. Villasante

Servicios de Neumología y *Anatomía Patológica. Hospital La Paz. Universidad Autónoma. Madrid.

Estudiamos 11 pacientes diagnosticados de carcinoma bronquioloalveolar en los últimos 12 años. Analizamos la presentación clínica y radiológica, las pruebas diagnósticas y el estadio clínico. La edad media de presentación fue de 58,5 años. Predominaron mujeres sobre hombres (2,6:1). En dos pacientes existían antecedentes de tabaquismo y sólo en un caso se comprobó fibrosis previa en el área de la neoplasia. El síntoma más frecuente fue la tos (54,5 %) y no hubo evidencia de hemoptisis en ningún paciente. Casi un 30 % fueron asintomáticos en el momento del diagnóstico. El patrón radiológico más destacado fue el alveolar (72,7 %) y en segundo lugar el de nódulo o masa (27,3 %), en contra de otras series. La prueba diagnóstica de rutina más sensible (45,5 %) fue la citología del broncoaspirado (BAS), mientras que la de esputo aportó escasa información. Casi la mitad estaban en un estadio inicial (estadio I) en el momento del diagnóstico.

Arch Bronconeumol 1991; 27:162-165

Bronchopulmonary cancer of bronchioalveolar type. Report of 11 cases and review of the literature.

We studied 11 patients with bronchioalveolar carcinoma during the last 12 years. We analyze the clinical picture, the radiologic data, the diagnostic procedures, and the clinical stage. The mean age of presentation of the illness was 58.5 years. There was a predominance of females (ratio 2.6:1). Two patients were smokers. In one case there was previous fibrosis on the neoplastic area. Cough was the most frequent symptom (54.5 %). No patient had evidence of hemoptysis. Nearly 30 % of the cases were asymptomatic when the diagnosis was made. The most relevant radiologic pattern was of alveolar type (72.7 %) in contrast with the presence of a mass or a nodule (27.3 %) which in other series was more commonly seen. The most sensitive routine diagnostic procedure (45.5 %) was cytologic examination of the bronchio aspirate. Sputum examination offered scanty information. Nearly 50 % of patients were in a initial stage (stage I) of tumor growing when the diagnosis was established.

Introducción

El carcinoma bronquioloalveolar es una variedad histológica incluida dentro de los adenocarcinomas de pulmón. Tiene una incidencia de 0,4-6,5 % de todos los tumores pulmonares¹. Es una neoplasia bien diferenciada de localización periférica, que se extiende localmente a través del bronquio². Se le ha dividido en dos subtipos histológicos: el mucinoso, que suele ser difuso, de crecimiento rápido y de peor pronóstico (26 % de supervivencia a los 5 años) y el no mucinoso, localizado y de mejor pronóstico (72 % a los 5 años)³. Este diferente comportamiento de los tipos histológicos ha llevado a pensar que pudiera corresponder a dos entidades diferentes⁴. Clínicamente suelen presentar disnea o tos con expectoración intensa (broncorrea). Las imágenes radiológicas son variadas y el diagnóstico con frecuencia es difícil⁵.

En este trabajo queremos establecer las características clínicas, radiológicas y diagnósticas más relevantes de esta curiosa enfermedad que ya ha recibido el nombre de "tumor misterioso" o "gran imitador"⁶.

Material y métodos

Revisamos todos los casos de carcinoma bronquioloalveolar diagnosticados, en el Servicio de Neumología del Hospital La Paz, entre 1978 y 1989. El diagnóstico definitivo se obtuvo por toracotomía (2 casos), punción aspiración con aguja fina (3 casos), biopsia transbronquial (4 casos), citología del broncoaspirado (1 caso) y necropsia (1 caso). Analizamos los antecedentes familiares de cáncer de pulmón y la existencia de tabaquismo y el o los síntomas más importantes que presentaban los pacientes en el momento del diagnóstico. La pérdida de peso se consideró cuando era más del 10 % acontecida en los últimos seis meses. Se valoró la presencia de fibrosis previa en el área tumoral mediante el estudio de radiografías anteriores. Analizamos los patrones radiológicos que presentaban sólo en el momento del diagnóstico y no los que fueron apareciendo durante su ingreso o durante el curso de la enfermedad. La diferencia entre masa y nódulo se estableció en 4 cm de diámetro. Las adenopatías se busca-

Recibido el 18-7-1990 y aceptado el 30-10-1990.



Fig. 1. Afectación alveolar.

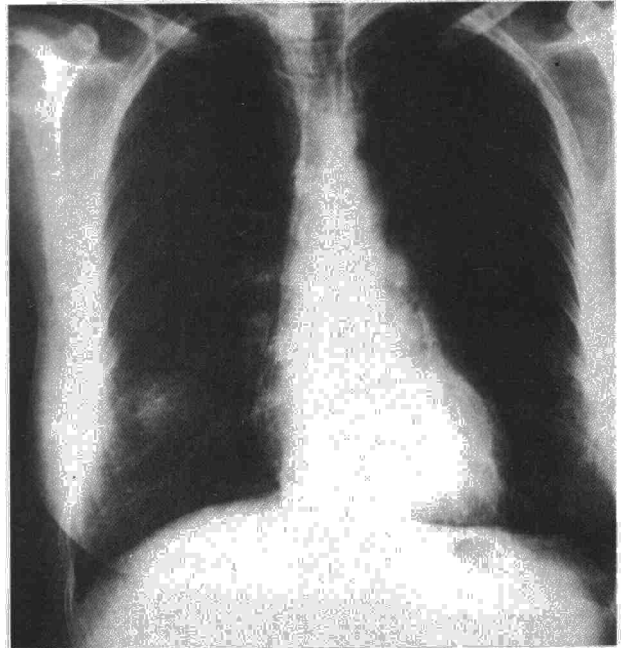


Fig. 2. Nódulo pulmonar solitario.

ron con la radiografía simple de torax y en ocasiones con la TAC. Se tuvieron en cuenta todas las pruebas diagnósticas que resultaron positivas para cada paciente, no sólo la que llevó al diagnóstico. Algunas pruebas no fueron realizadas en todos los pacientes (punción aspiración con aguja fina, toracotomía, necropsia). Para establecer el estadio se recurrió a la clasificación TNM (clasificación internacional 1986).

Resultados

La edad media de los pacientes fue de 58,5 años. Hubo un claro predominio de mujeres sobre hombres (8/3). Sólo en un caso (9 %) encontramos antecedentes familiares de cáncer de pulmón. Un enfermo (9 %) presentó fibrosis por tuberculosis antigua en el área de la lesión. Los síntomas más frecuentes fueron la tos, observada en seis enfermos (54,5 %) y la disnea en cinco (45,5 %). El dolor torácico y la expectoración abundante se presentaron, cada uno, en cuatro pacientes (36,4 %), la pérdida de peso se evidenció sólo en tres casos (27,3 %) y la fiebre en dos ocasiones (18,2 %); tres enfermos (27,3 %) estaban totalmente asintomáticos en el momento del diagnóstico.

Las imágenes radiológicas (tabla I) mostraron un claro predominio del patrón alveolar (8 casos, 72,7 %) (fig. 1). En tres pacientes (27,3 %) apareció un nódulo pulmonar solitario (NPS) (fig. 2). Tanto las adenopatías como los derrames se presentaron en dos casos (18,2 %) cada uno. Sólo en un paciente (9 %) se observaron nódulos pulmonares múltiples (fig. 3) y en otro una imagen de atelectasia.

La citología de esputo se realizó en 10 casos y fue positiva en dos (20 %). La fibrobroncoscopia con aspirado (BAS) dio resultados de malignidad en cinco pacientes sobre un total de 10 (50 %); la biopsia transbronquial (BTB) (figs. 4 y 5) sin embargo, sólo fue positiva en cuatro de 10 casos (40 %). Se practicó

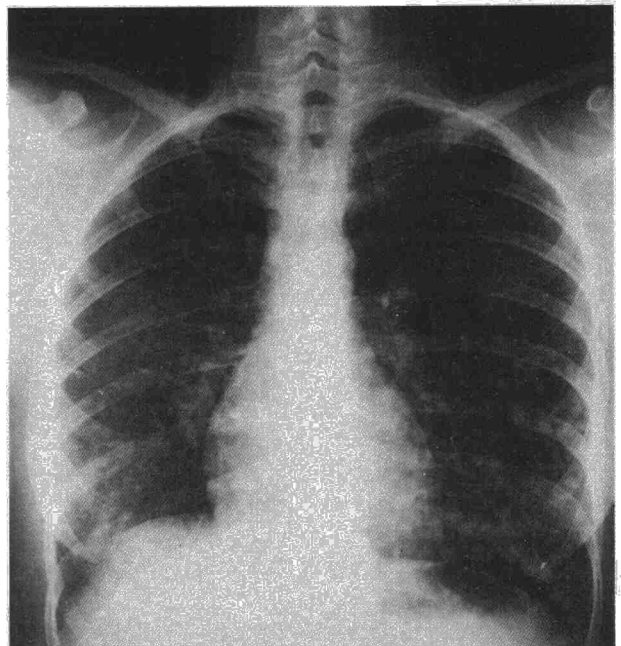


Fig. 3. Nódulos pulmonares múltiples.

TABLA I
Radiología

	totales	%	mucinosos	no mucinosos
Infiltrado alveolar	8	72,7 %	8	0
Nódulo solitario	3	27,3 %	0	3
Masa	0	0 %	0	0
Nódulos	1	9 %	1	0
Adenopatías	2	18,2 %	2	0
Derrame pleural	2	18,2 %	2	0
Atelectasia	1	9 %	1	0

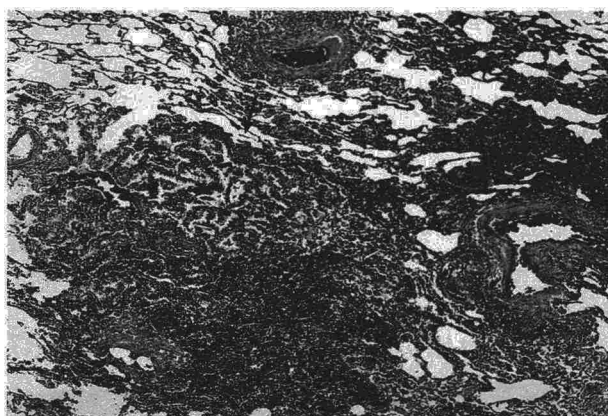


Fig. 4. Área de carcinoma bronquioloalveolar en un tumor multifocal (HE x 50).

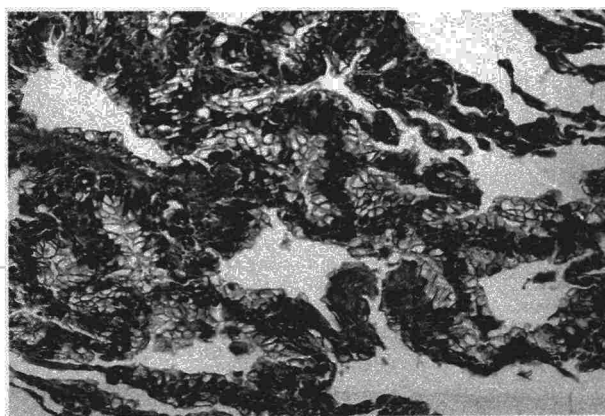


Fig. 5. Carcinoma bronquioloalveolar bien diferenciado. Las células tumorales tapizan los espacios aéreos terminales (HE x 125).

punción aspiración con aguja fina (PAAF) en cinco ocasiones, llegando con ella al diagnóstico en tres (60%). Dos pacientes se sometieron a toracotomía, obteniéndose resultado positivo en ambas (100%). Un paciente falleció sin poder llegar al diagnóstico y la necropsia se informó como carcinoma bronquioloalveolar.

En el momento del diagnóstico, la mayoría de los enfermos se hallaban en estadios precoces; correspondiendo cinco casos (45,5%) al estadio I, dos (18,2%) al estadio II, dos (18,2%) al estadio III y los dos restantes (18,2%) al estadio IV.

Discusión

Esta variedad de adenocarcinoma se ha rodeado de misterio y controversias. El origen celular es incierto, aunque se ha hablado de neumocitos tipo II⁷ y de un posible origen bronquiolar⁸. También se ha intentado implicar a los virus en la patogenia, pero por ahora esto queda en el terreno de la hipótesis⁹. Un ejemplo de esta controversia es la variedad de denominaciones que han recaído sobre esta entidad. Liebow describe más de 30 sinónimos para esta neoplasia¹⁰, llegando algunos autores incluso a dudar de la existencia de este tumor como entidad propia^{11,12}.

Si bien ya parece aceptada la teoría del origen unicéntrico con diseminación bronquial, aún no se ha definido correctamente la célula responsable de la proliferación neoplásica^{3,5,13}. La aplicación de la microscopía electrónica ha aportado algunas soluciones. Se han descrito casos en los que la célula implicada era el neumocito tipo II¹⁴. También se han implicado a otras estirpes celulares, como las células Clara (células bronquiales no ciliadas)¹⁵. Un tercer grupo celular correspondería a células secretoras de moco¹⁶.

La edad de presentación, clásicamente se han establecido entre 40-70 años. La edad media en este trabajo fue de 58,5. Había un notable predominio de mujeres sobre hombres (8/3), en contraposición con otras series en el que existe igual distribución o incluso predominio en hombres^{5,9}. Está clara la poca relación con el tabaco¹⁷, a diferencia de lo que sucede en otros

tipos de carcinoma broncopulmonar. En nuestra serie, sólo el 18,2% eran fumadores. No asentó, salvo en una ocasión (9%), sobre un área de fibrosis. Sin embargo, el carcinoma bronquioloalveolar se ha relacionado en un 50% de casos con procesos fibróticos por inflamaciones de repetición, asbestosis, esclerodermia¹⁸, alveolitis fibrosante¹⁹. Es posible también que el tumor en su crecimiento provoque zonas de fibrosis. Los síntomas suelen ser tos, expectoración abundante o disnea, lo que concuerda plenamente con nuestra serie, en la que la tos (54,5%) fue el síntoma más relevante.

La radiografía muestra patrones variados. Se han establecido dos formas, una localizada y otra difusa. El pronóstico para la primera es bueno, no así para la segunda. Sin embargo, es infrecuente la evolución de una forma a otra²⁰. En nuestra serie, el 72,7% presentaron consolidación y el 27,3% nódulo pulmonar solitario (NPS). En otras series, sin embargo, es la imagen nodular (con frecuencia en el segmento posterior del lóbulo superior) la que representa la manifestación radiológica más destacada^{9,21}. Los diferentes patrones radiológicos y su distinto pronóstico han llevado a decir que se trata de dos lesiones diferentes con similares características histológicas²² y, ambas como entidad independiente del adenocarcinoma²³. Es bastante usual (25-30%) la presencia de derrame pleural^{21,24}; en nuestra revisión sólo dos casos (18%) presentaron dicho hallazgo. La presencia de adenopatías hiliares y mediastínicas es escasa (18,2%) en esta enfermedad, quizá explicada por la diseminación fundamentalmente local de este tumor. Las imágenes que muchas veces se han catalogado de cavitación, pueden corresponder a zonas no afectadas por el tumor.

Otros hallazgos radiográficos son el derrame pericárdico (2%), atelectasias (3%) y neumotórax espontáneo (1%).

El diagnóstico de este tumor es extremadamente difícil. Con frecuencia es imposible diferenciarlo de los adenocarcinomas metastásicos del tubo digestivo²⁵ o de ciertos tipos de mesoteliomas²⁵. Tao²⁷ y Spriggs²⁸ definen la citología de esputo como una técnica que puede sugerir, pero no confirmar la existencia de esta



neoplasia. En nuestra serie, la citología de esputo fue positiva, pero no concluyente, en un 20 %. Y la citología del broncoaspirado fue la más sensible, con un 50 % de positividad.

Foster²⁹ ha intentado, con técnicas histoquímicas, diferenciar estos tumores, pero los resultados no han sido concluyentes. Se pueden distinguir dos tipos histológicos: mucinoso, generalmente sintomático, difuso y con frecuencia bilateral, con diseminación por vía aerógena y de mal pronóstico; y no mucinoso, asintomático, localizado y de buen pronóstico¹⁶. En nuestra serie, encontramos ocho casos de tipo mucinoso (7 con afectación alveolar y 1 con presencia de nódulos y afectación alveolar), tres de tipo no mucinoso (3 con NPS). No existen diferencias significativas para la edad y el sexo entre ambos tipos histológicos. Sin embargo, existe una diferencia significativa ($p < 0,05$) para el tabaquismo, siendo mayor la proporción de fumadores en el tipo difuso. En lo referente a la sintomatología, comprobamos que la tos y la expectoración son significativamente ($p < 0,05$) más frecuentes en el tipo difuso que en el focal.

Como mencionamos antes, es un tumor de crecimiento local, con escasa tendencia a las metástasis linfáticas o hematógenas extratorácicas (15-18 %). Nosotros encontramos cinco pacientes (45,5 %) en estadio I y el resto se distribuía por igual en los diferentes estadios.

La cirugía ha demostrado buenos resultados para las lesiones localizadas, ampliando el periodo de supervivencia de estos pacientes. Así, en el caso de nódulo simple periférico menor de 3 cm se han conseguido amplias supervivencias a los cinco años. De los siete pacientes que se encontraban en estadios iniciales (I y II), tres se sometieron a tratamiento quirúrgico, con una supervivencia media de nueve años. A dos se les aplicó quimioterapia, uno falleció al mes y el otro está en remisión en la actualidad. Los dos casos restantes fueron inoperables por mal estado general o por presencia de patologías asociadas. De los estadios avanzados, sólo dos recibieron quimioterapia con baja supervivencia media (4,5 meses).

En conclusión, el carcinoma bronquioloalveolar es una neoplasia que puede pasar desapercibida en un principio, por la escasa sintomatología que presenta y porque radiológicamente puede simular un nódulo granulomatoso o una neumonía. A menudo es difícil llegar al diagnóstico por citología. La supervivencia va a depender de la extensión de la lesión y de la posibilidad de resección quirúrgica. La presentación con nódulos pulmonares múltiples conlleva un pronóstico desesperanzador, aunque en algunos casos se han conseguido remisiones con la quimioterapia.

BIBLIOGRAFÍA

1. Bell JW, Knudtson KP. Observations on the natural history of bronchioalveolar cell carcinoma: Experience with 21 cases. *Am Rev Respir Dis* 1961; 83:660-667.

2. Storey CF, Knudtson KP, Lawrence BJ. Bronchiolar ("alveolar cell") carcinoma of the lung. *J Thorac Surg* 1953; 26:331-406.
3. Manning JT, Spjut HJ, Tschén JA. Bronchioalveolar carcinoma: the significance of two histopathologic types. *Cancer* 1984; 54:525-534.
4. Grigioni WF, Biagini G, Garbisa S et al. Immunohistochemical study of basement membrane antigens in bronchioalveolar carcinoma. *Am J Pathol* 1987; 128:217-224.
5. Thomas JST, Tullett WM, Stack BHR. Bronchioalveolar cell carcinoma: A 21 year retrospective study of cases at the Western Infirmary, Glasgow. *Br J Dis Chest* 1985; 79:132-140.
6. Ludington 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.
7. Greenberg SD, Smith MN, Spjut HJ. Bronchio-alveolar carcinoma-cell of origin. *Am J Clin Pathol* 1975; 63:153-167.
8. Kuhn C. Fine structure of bronchio-alveolar cell carcinoma. *Cancer* 1972; 30:1.107-1.118.
9. Donaldson JC, Kaminsky DB, Elliot RC. Bronchiolar carcinoma. Report of 11 cases and review of the literature. *Cancer* 1978; 41:250-258.
10. Liebow AA. Bronchiolo-alveolar carcinoma. *Adv Intern Med* 1960; 10:329-358.
11. Bennett DE, Sasser WF. Bronchiolar carcinoma: A valid clinicopathologic entity? A study of 30 cases. *Cancer* 1969; 24:876-888.
12. Nash G, Langlinais PC, Greenawald KA. Alveolar cell carcinoma: Does it exist? *Cancer* 1972; 29:322-326.
13. Miller RR, Nelems B, Evans KG, Muller NL, Ostrow DN. Glandular neoplasia of the lung. A proposed analogy to colonic tumors. *Cancer* 1988; 61:1.009-1.014.
14. Singh G, Katyal SL, Ordonez NG et al. Type II pneumocytes in pulmonary tumors. Implications for histogenesis. *Arch Pathol Lab Med* 1984; 108:44-48.
15. Jacques J, Currie W. Bronchio-alveolar carcinoma: A Clara cell tumor? *Cancer* 1977; 40:2.171-2.180.
16. Axiotis CA, Jennings TA. Observations on bronchio-alveolar carcinomas with special emphasis on localized lesions. A clinicopathological ultrastructural and immunohistochemical study of 11 cases. *Am J Surg Pathol* 1988; 12:918-931.
17. Watson WL, Farpour A. Terminal bronchiolar of "alveolar cell" cancer of the lung: the hundred sixty five cases. *Cancer* 1966; 19:776-780.
18. Montgomery RD, Stirling GA, Hamer NA. Bronchiolar carcinoma in progressive systemic sclerosis. *Lancet* 1964; 1:586-587.
19. Lutwyche VU. Another presentation of fibrosing alveolitis and alveolar cell carcinoma. *Chest* 1976; 70:292-293.
20. Delarue NC, Anderson W, Sanders D, Star J. Bronchiolo-alveolar carcinoma: a reappraisal after 24 years. *Cancer* 1972; 29:90-97.
21. Hill CH. A bronchioalveolar carcinoma: a review. *Radiology* 1984; 150:15-20.
22. Clagett OT, Allen TH, Payne WS, Woolner LB. The surgical treatment of pulmonary neoplasms: a 10-year experience. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1964; 48:391-400.
23. Schraufnagel D, Peloquin A, Paré JAP, Wang NS. Differentiating bronchioalveolar carcinoma from adenocarcinoma. *Am Rev Respir Dis* 1982; 125:74-79.
24. Marzano MJ, Deschler T, Mintzer RA. Alveolar cell carcinoma. *Chest* 1984; 86:123-128.
25. Rosenblatt MB, Lisa JR, Collier F. Primary and metastatic bronchio-alveolar carcinoma. *Dis Chest* 1967; 52:147-152.
26. Antman KH. Current concepts: malignant mesothelioma. *N Engl J Med* 1980; 303:200-202.
27. Tao LC, Delarue NC, Sanders D, Weisbrod G. Bronchio-alveolar carcinoma: a correlative clinical and cytologic study. *Cancer* 1978; 42:2.759-2.767.
28. Spriggs AI, Cole M, Dunnill MS. Alveolar-cell carcinoma: a problem in sputum cytodiagnosis. *J Clin Pathol* 1982; 35:1.370-1.379.
29. Foster CS. Mucus-secreting "alveolar cell" tumor of the lung: a histochemical comparison of tumours arising within and outside the lung. *Histopathology* 1980; 4:567-577.