

CARCINOIDES BRONQUIALES: ESTUDIO CLÍNICO, HISTOPATOLÓGICO E INMUNOHISTOQUÍMICO

M. Fraga Rodríguez*, M. Couce Matovelle*, R. Rami Porta, R. Ledo Andión, M. Corbal Mosteiro, M. Berdugo Oviedo**, E. Pérez Becerra* y G. Calzadilla Martín

Servicios de Cirugía Torácica, Anatomía Patológica* y Neumología**. Hospital General de Galicia-Clínico Universitario. Santiago de Compostela.

Diez mujeres y 9 varones entre 18 y 65 años de edad fueron intervenidos por carcinoma broncopulmonar entre enero de 1978 y diciembre de 1988 en el Hospital General de Galicia. Se practicaron 13 lobectomías, 3 neumectomías, 2 broncotomías con tumorectomía y una bilobectomía inferior y media. Los patrones histológicos fueron: mixto insular-trabecular (8), trabecular (7), insular (2) y mixto trabecular-glandular (2). Se realizó estudio inmunohistoquímico en 16 de los 19 carcinoides con anticuerpos dirigidos contra enolasa neuronal específica, cromogranina y LEU 7 (panmarcadores neuroendocrinos). Hubo tres hidroneumotórax residuales postoperatorios que requirieron drenaje. Un paciente fue perdido de seguimiento tras el alta hospitalaria y los restantes fueron seguidos entre un mes y 10 años (media, 3,2 años) y todos se encontraban vivos y sin signos de recidiva tumoral. Por tanto, a pesar de las características anatomopatológicas de malignidad, el carcinoma broncopulmonar tiene, tras la cirugía, una evolución favorable. No se ha observado ninguna diferencia en el comportamiento biológico del tumor según el patrón histopatológico exhibido. La inmunohistoquímica confirma la naturaleza neuroendocrina de estos tumores.

Arch Bronconeumol 1990; 26:12-16.

Introducción

El carcinoma broncopulmonar es una neoplasia maligna, de características neuroendocrinas, localmente invasiva y con capacidad de recidivar localmente y de desarrollar metástasis distantes¹. El término adenoma, con el que se le ha venido nombrando, debe dejarse de usar por ser confuso y no reflejar la verdadera naturaleza maligna de esta tumoración². Aunque infrecuente, algunos casos presentan afectación ganglionar en el momento del diagnóstico^{1,3}, si bien este hecho predomina más en sus congéneres de progresiva malignidad: el carcinoma neuroendocrino bien diferenciado (carcinoma atípico), el carcinoma neuroendocrino de células intermedias y el carcinoma neuroendocrino de células pequeñas, según la clasificación de Warren et

Bronchial carcinoid: a clinical, histopathological and immunohistochemical study

Ten females and 9 males aged 18-65 years underwent operation for bronchopulmonary carcinoid in the Hospital General de Galicia between January 1978 and December 1988; 13 lobectomies, 3 pneumectomies, 2 bronchotomies with tumorectomy and one mean and inferior bilobectomy were carried out. The histological patterns were: mixed insular-trabecular (8), trabecular (7), insular (2), and mixed trabecular-glandular (2). Immunohistochemical study was carried out in 16 of the 19 carcinoids with antibodies against neuro specific enolase, chromogranine and LEU 7 (panendocrine markers). There were three patients with residual postoperative hydropneumothorax required drainage. One patient was lost to follow up after hospital discharge, and the remaining patients were followed up for 1 month-10 years (mean 3, 2 years). All were alive and free from tumor relapse. Therefore, in spite the malignant pathological features, bronchopulmonary carcinoid has a good outcome after surgery. No difference in the biological behavior of the tumor was found between the different pathological patterns. Immunohistochemical study confirmed the neuroendocrine character of these tumors.

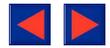
al¹. Estas neoplasias presentan una progresiva disminución de los gránulos neurosecretorios y una mayor actividad mitótica¹, así como un mayor contenido de ADN⁴. Todo ello se acompaña de una creciente capacidad para metastatizar, tanto a nivel ganglionar como a distancia, lo que empeora considerablemente el pronóstico.

El propósito de este trabajo es presentar las características clínicas, histopatológicas e inmunohistoquímicas de una serie de 19 pacientes intervenidos por carcinoma broncopulmonar.

Material y métodos

Para la realización de este estudio, se han revisado las historias clínicas de los pacientes intervenidos por carcinoma broncopulmonar desde enero de 1978 a diciembre de 1988 en el Servicio de Cirugía Torácica del Hospital General de Galicia. Se ha prestado atención especial al síntoma o signo principal y a su duración; a los

Recibido el 5-6-1989 y aceptado el 18-7-1989.



hallazgos radiográficos y broncoscópicos; y a la técnica quirúrgica realizada. A los pacientes cuya última revisión fue anterior a la segunda mitad de 1987, se les mandó una carta de contacto para actualizar el seguimiento.

El diagnóstico anatomopatológico se ha revisado en todos los casos. Los tumores se han clasificado según su patrón histopatológico de crecimiento, de acuerdo con criterios comúnmente aceptados⁵⁻⁷, en tipo insular (A), trabecular (B), glandular (C), indiferenciado (D) y mixto. Además, se han realizado técnicas de inmunohistoquímica en 16 de ellos. Los anticuerpos primarios utilizados han sido anti-enolasa neuronal específica (NSE) policlonal (Dako Co.) a una dilución de 1:1.500, anti-cromogranina (anti-CG) monoclonal (Biogenex) a 1:200 y anti-Leu 7 monoclonal (Becton-Dickinson) a 1:100. El método empleado ha sido el de la avidina-biotina-peroxidasa (ABC) (Rabbit y Mouse Extravidin Staining Kit, Biomakor), efectuándose los controles positivos (muestras de páncreas humano normal) y negativos pertinentes (sustitución del anticuerpo primario por solución tamponada).

Resultados

Diez mujeres y 9 varones entre 18 y 65 años de edad (media, 44,5 años) fueron intervenidos por carcinoma broncopulmonar entre enero de 1978 y diciembre de 1988 en el Hospital General de Galicia.

La tos con expectoración hemoptoica fue el signo principal en diez pacientes; otros tres refirieron cuadros compatibles con neumonías recidivantes. La clínica de otro paciente debutó con hemoptisis franca y copiosa, que obligó a practicar una broncoscopia diagnóstica y terapéutica urgente, seguida de toracotomía.

El dolor torácico, la disnea y los catarros pertinaces fueron los motivos de consulta del resto de los pacientes. Ninguno presentó manifestaciones clínicas de síndrome carcinoide. La duración de los síntomas desde su inicio hasta el ingreso que motivó la intervención osciló entre 2 días y 22 años (media, 2,8 años).

La atelectasia, bien segmentaria (2 casos), lobar (5 casos) o pulmonar (2 casos), fue la forma de presentación radiográfica más frecuente. En seis pacientes, la imagen fue de nódulo o masa pulmonar; y en uno, de agrandamiento hiliar y absceso de pulmón. En los tres casos restantes no se presentó una alteración radiológica definida.

Se practicaron 12 fibrobronoscopias. En todas ellas se observó una masa intrabronquial de características macroscópicas sugestivas de tumor carcinoide (masa lobulada, eritematosa y sangrante al contacto), pero solamente se biopsiaron cuatro. El resultado del estudio anatomopatológico fue de carcinoma en tres casos y de carcinoma epidermoide bien diferenciado en uno. El estudio de la pieza de resección demostró que se trataba, en realidad, de un carcinoma.

Todos los pacientes fueron intervenidos. La lobectomía fue la resección más utilizada (tabla I).

En la pieza quirúrgica, la tumoración presentaba, en la mayoría de los casos, un crecimiento endobronquial, límites bien definidos y coloración blancoamarillenta, con un tamaño que oscilaba entre 1,5 y 4,5 cm de diámetro mayor.

Al examen microscópico, las células neoplásicas mostraban isomorfismo, con núcleos redondos, de cromatina densa y citoplasma microgranular. Se observó la presencia de metaplasia ósea en dos casos. En cuanto al patrón histopatológico de crecimiento se refiere, el más frecuente fue el tipo mixto A+B (8 casos, 42,1%), seguido del tipo B (7 casos, 36,8%) (fig. 1). Por último, los patrones A (fig. 2) y B+C, ambos en idéntica proporción (2 casos, 10,5%).

TABLA I
Técnica quirúrgica

Lado derecho		Lado izquierdo	
<i>Lobectomía:</i>		<i>Lobectomía:</i>	
-Superior	1	-Superior	3
-Media	2	-Inferior	3
-Inferior	4		
-Media & inferior	1		
<i>Neumonectomía:</i>	1	<i>Neumonectomía:</i>	2
<i>Broncotomía y tumorectomía:</i>		<i>Broncotomía y tumorectomía:</i>	
-br. intermedio	1	-br. principal	1

br.: bronquio.

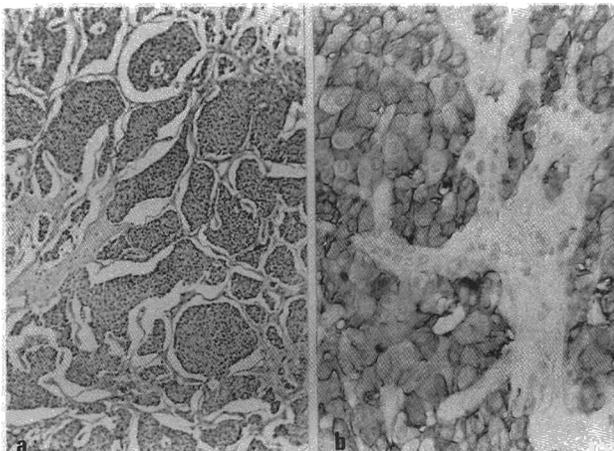


Fig. 1. Carcinoide bronquial tipo trabecular. a) Cordones neoplásicos separados por un estroma fibrovascular (HE x 300). b) Inmunorreactividad para cromogranina (ABC x 300).

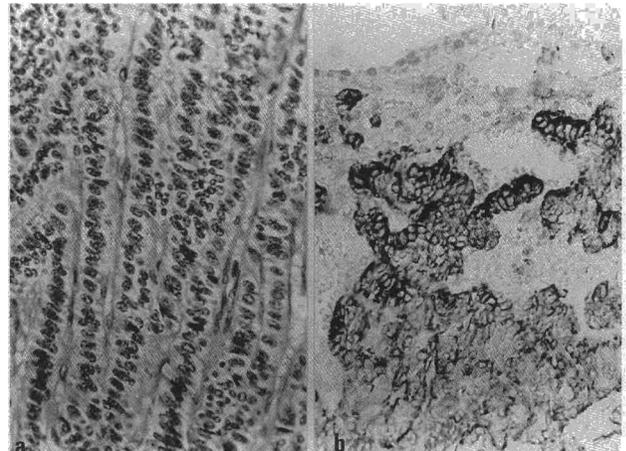


Fig. 2. Carcinoide bronquial tipo insular. a) Presencia de nidos sólidos separados por finos tractos conjuntivos (HE x 125). b) Inmunorreactividad para LEU 7 (ABC x 300).

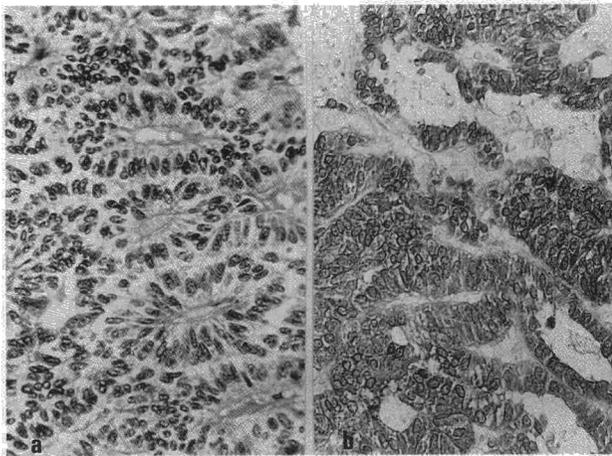
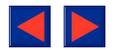


Fig. 3. Carcinoides bronquiales tipo glandular. a) Disposición rosetoide de la neoformación (HE \times 300). b) Inmunorreactividad para enolasa neuronal específica (ABC \times 300).

Los panmarcadores neuroendocrinos ensayados en 16 de los 19 carcinoides (anti-NSE, anti-CG y anti-Leu 7) resultaron positivos en todos ellos. La tinción con anti-NSE (fig. 3) fue uniforme y difusa en las células neoplásicas, mientras que con anti-CG y anti-Leu 7, se apreciaron diferencias en la intensidad de tinción de distintas áreas dentro del mismo tumor, así como variaciones celulares individuales de dicha intensidad tintorial.

Tres pacientes desarrollaron un hidroneumotórax tras la retirada de los drenajes torácicos y precisaron nuevo drenaje. El paciente a quien se realizó broncotomía y tumorectomía a nivel del bronquio principal izquierdo tuvo una atelectasia parcial del lóbulo inferior izquierdo, que se resolvió con fisioterapia. No hubo otras complicaciones ni mortalidad operatoria.

Un paciente fue perdido tras el alta hospitalaria. Los 18 restantes se han seguido entre un mes y diez años, con un seguimiento medio de 3,2 años. Todos se encontraban vivos y sin signos de recidiva tumoral.

Discusión

La clínica de los carcinoides broncopulmonares es inespecífica y habitualmente relacionada con la obstrucción bronquial provocada por el crecimiento del tumor. De ahí que la tos, frecuentemente acompañada de expectoración hemoptoica, y las neumonías recidivantes sean hallazgos comunes en estos pacientes^{3, 8-10}. La hemoptisis suele ser de escasa cuantía, aunque en un caso de nuestra serie motivó una intervención de urgencia. Debido, precisamente, a la inespecificidad de los síntomas y signos, el tiempo transcurrido entre la primera manifestación clínica y el diagnóstico de la enfermedad es muy largo. En nuestra casuística, este tiempo medio fue de casi tres años; en un caso, las manifestaciones respiratorias atribuidas retrospectivamente al tumor habían empezado 22 años antes. Este hecho ha sido referido, también, por otros autores^{8, 10}. El síndrome carcinoides es excepcional y, cuan-

do se presenta, aparece en pacientes con metástasis hepáticas^{10, 11}.

El crecimiento endobronquial de los carcinoides condiciona los hallazgos radiológicos. Así, en nuestra serie, como en la de otros^{3, 10}, la atelectasia, bien segmentaria, lobar o total, fue el patrón radiológico más frecuente, seguido por el nódulo o la masa pulmonar. En uno de nuestros pacientes, una zona neumónica distal a la obstrucción se cavitó y se presentaron las manifestaciones clínicas propias de un absceso de pulmón.

El carcinoides broncopulmonar tiene una incidencia similar en ambos sexos y puede darse a cualquier edad, aunque es raro en la infancia¹².

El diagnóstico de presunción debe establecerse ante un paciente con sintomatología respiratoria como la descrita, recidivante y de larga evolución. La broncoscopia permitirá, en muchos casos, la visualización de la tumoración endobronquial^{3, 13} y la apreciación de sus características macroscópicas; sin embargo, el diagnóstico debe ser anatomopatológico. No parece que, en el momento actual, deba prescindirse de la biopsia basándose en el riesgo potencial de hemorragia grave. Hurt y Bates³ solamente encontraron 2 hemorragias apreciables en 61 carcinoides biopsiados por broncoscopia rígida; en ambos casos, las hemorragias fueron fácilmente controladas. Igualmente, McCaughan et al¹⁰ tuvieron tres hemorragias significativas en 12 broncoscopias rígidas, pero ninguna precisó operación urgente; y en otros 13 pacientes cuyos tumores se biopsiaron mediante fibrobroncoscopia, no hubo hemorragias. En la presente serie, se biopsiaron cuatro tumores a través del fibrobroncoscopio, sin que se presentara tal complicación. Por todo ello, estos tumores deben biopsiarse preoperatoriamente, ya que las potenciales complicaciones hemorrágicas son mínimas y prácticamente inexistentes si la biopsia se realiza con la pinza del fibrobroncoscopio.

Las ventajas que supone la menor lesión tumoral producida por la biopsia por fibrobroncoscopia se acompañan de un inconveniente evidente: el menor volumen del espécimen. El hecho de que en la actualidad se considere al carcinoides broncopulmonar el extremo de un espectro de neoplasias neuroendocrinas cuya variante más agresiva sería el carcinoma de células pequeñas, y cuya adecuada tipificación precisa, además de la microscopía óptica convencional, tinciones de inmunohistoquímica y microscopía electrónica¹, hace que las biopsias puedan ser insuficientes o inadecuadas. Uno de los cuatro tumores biopsiados por fibrobroncoscopia en nuestra serie fue tipificado inicialmente de carcinoma epidermoide. En otras ocasiones, el carcinoides puede confundirse con el carcinoma de células pequeñas^{3, 10}.

El tratamiento quirúrgico es el de elección, ya que no hay evidencia de la utilidad de la quimioterapia o la radioterapia frente a este tumor. La intervención más común en este tipo de cirugía es la lobectomía^{3, 9, 10, 14, 15}. La neumonectomía suele ser necesaria en casos de afectación del bronquio principal en los que no pueden realizarse técnicas ahorradoras de pa-



rénquima o en aquellos casos en los que el parénquima pulmonar es irrecuperable⁸. Cuando son técnicamente posibles, las broncotomías con resección del tumor y las enucleaciones son intervenciones válidas en este tipo de neoplasias. Al igual que los casos presentados por otros autores³, los dos pacientes de nuestra serie a los que se les practicó broncotomía y tumorectomía tienen una evolución tan favorable como los demás, sin que se haya comprobado recidiva local tras 15 meses y 7 años, respectivamente, de la intervención. No sucede lo mismo con las resecciones endobronquiales, que suelen seguirse de recidiva local¹⁰ y que deben reservarse para aquellos pacientes cuyo estado general no permite la realización de una toracotomía. La utilización de la intubación traqueo-bronquial selectiva facilita la realización de las técnicas broncoplásticas y evita el paso de fragmentos tumorales o secreciones retenidas al otro pulmón¹⁶.

En cuanto a la anatomía patológica, el patrón trabecular (B) es el más frecuente en los carcinoides de localización bronquial (50 %). Le siguen en frecuencia el indiferenciado (D) y el mixto (A+B y B+C). No suele observarse patrón de tipo insular (A) en los carcinoides bronquiales^{7, 17}. Nosotros hemos observado un predominio del patrón mixto (10 casos, 52,6 %) y, especialmente, de la variedad insular y trabecular (A+B). El patrón trabecular (B) se encontró en siete casos. Dos casos mostraron un patrón insular puro. No hemos visto, en cambio, el patrón indiferenciado (D).

Dentro del grupo de panmarcadores neuroendocrinos destacan por su difundida utilización para el diagnóstico de diferenciación neuroendocrina, la enolasa neuronal específica (NSE) y la cromogranina (CG). La primera, una isoenzima glicolítica inicialmente localizada en neuronas, es el mejor marcador disponible para tejido neuroendocrino de bajo contenido en péptidos o aminas y, por lo tanto, pobremente granulado¹⁸. Se demostró la presencia de NSE en los 16 carcinoides broncopulmonares estudiados con técnicas de inmunohistoquímica. Esta positividad de los tumores neuroendocrinos bronquiales para la NSE se encuentra ampliamente recogida en la literatura¹⁹⁻²¹.

La cromogranina se encuentra normalmente en los gránulos secretores de la médula suprarrenal y es especialmente útil en neoplasias con gran cantidad de gránulos^{18, 22}. Su utilización en los carcinoides broncopulmonares también se encuentra bien documentada^{19, 20}. En los 16 casos se obtuvo un resultado positivo.

La Leu 7 reconoce linfocitos *natural killer* (NK), reacciona con una glicoproteína asociada a la mielina (MAG) y, además, se expresa en la matriz de los gránulos neuroendocrinos. Algunos autores han apuntado la posibilidad de que este anticuerpo sea un marcador de subpoblaciones específicas de gránulos secretores²². La inmunohistoquímica puso de manifiesto la presencia de Leu 7 en todos los casos en que se utilizó dicho anticuerpo.

Por tanto, los resultados de la inmunohistoquímica confirman la naturaleza neuroendocrina de estos tumores.

Dentro del contexto general de los carcinoides, tanto pulmonares como extrapulmonares, el patrón de mejor pronóstico es el tipo mixto (A+C). Los patrones puros (A y B), también presentan un pronóstico favorable, así como el mixto (A+B). El resto de los tipos mixtos muestran una evolución relativamente desfavorable y los puros (C y D) manifiestan claramente una mala evolución¹⁷. Aunque nuestros 18 casos con seguimiento clínico presentan por ahora una buena evolución independientemente del patrón histológico tumoral, este aspecto precisaría quizá de un estudio a más largo plazo para extraer conclusiones pronósticas.

El carácter maligno de estas neoplasias hace que, en algunos casos, se encuentren adenopatías regionales afectas y que, a la larga, puedan aparecer metástasis a distancia¹; aunque, incluso en esta circunstancia, la evolución es bastante indolente. Así, Wilkins et al encontraron cinco casos con metástasis linfáticas en 100 carcinoides intervenidos. Cuatro de estos pacientes se encontraban vivos entre 3 y 26 años de evolución y el quinto falleció a consecuencia de metástasis hepáticas trece años después de la lobectomía. Por el contrario, los cuatro pacientes, de un total de 11 con carcinoides atípicos, que presentaron afectación ganglionar, fallecieron⁹. Estas diferencias pronósticas entre ambos tipos de carcinoides quedan claramente reflejadas, también, en otras series. La supervivencia a los cinco años para los pacientes intervenidos por carcinoides típicos supera el 90 %, mientras que para aquéllos con la variedad atípica se encuentra entre el 60 % y el 70 %^{4, 10, 13}.

BIBLIOGRAFÍA

1. Warren WH, Gould VE, Faber LP, Kittle CF, Memoli VA. Neuroendocrine neoplasms of the bronchopulmonary tract. A classification of the spectrum of carcinoid to small cell carcinoma and intervening variants. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1985; 89:819-825.
2. Weissberg D. Bronchial non-adenoma. *Ann Thorac Surg* 1986; 41:702.
3. Hurt R, Bates M. Carcinoid tumours of the bronchus: a 33 year experience. *Thorax* 1984; 39:617-623.
4. DeCaro LF, Paladugu R, Benfield JR, Lovisatti L, Pak H, Teplitz RL. Typical and atypical carcinoids within the pulmonary APUD tumor spectrum. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1983; 86:528-536.
5. Dawson IMP. The endocrine cells of the gastro-intestinal tract and the neoplasms which arise from them. En: Morson BC (Ed.), *Pathology of the gastro-intestinal tract: Current topics in pathology*. Berlin-Heidelberg-New York, Springer-Verlag 1976; 225-258.
6. Martin ED, Potet F. Pathology of endocrine tumors of the gastrointestinal tract. *Clin Gastroenterol* 1974; 3:511-532.
7. Soga J, Tazawa K. Pathologic analysis of carcinoids. Histologic reevaluation of 62 cases. *Cancer* 1971; 28:990-998.
8. Brandt III B, Heintz SE, Rose EF, Ehrenhaft JL. Bronchial carcinoid tumors. *Ann Thorac Surg* 1984; 38:63-65.
9. Wilkins Jr EW, Grillo HC, Moncure AC, Scannell JG. Changing times in surgical management of bronchopulmonary carcinoid tumor. *Ann Thorac Surg* 1984; 38:339-344.
10. McCaughan BC, Martini N, Bains MS. Bronchial carcinoids. Review of 124 cases. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1985; 89:8-17.
11. Rozeman J, Pausner R, Lieberman Y, Gamsu G. Bronchial adenoma. *Chest* 1987; 92:145-147.



12. Rodríguez Paniagua JM, García Girón J, Casillas Pajuelo M, González Utrilla J. Carcinoides bronquiales en pacientes jóvenes. Revisión de la literatura. Arch Bronconeumol 1988; 24:182-185.
13. Attar S, Miller JE, Hankins J, Thompson BW, Suter CM, Kleger PJ, McLaughlin JS. Bronchial adenoma: a review of 51 patients. Ann Thorac Surg 1985; 40:126-132.
14. Alp M, Uçanok K, Dogan R, Kaya S, Çetin G, Ünlü M, Yorulmaz F, Moldibi B. Surgical treatment of bronchial adenoma: results of 29 cases and review of the literature. Thorac Cardiovasc Surgeon 1987; 35:290-294.
15. Aberg T, Blöndal T, Nôu E, Malmaeus J. The choice of operation for bronchial carcinoids. Ann Thorac Surg 1981; 32:19-22.
16. Serrano Muñoz F, Alix Trueba A, Borro JM. Adenomas bronquiales. Rev Clín Esp 1978; 151:379-383.
17. Johnson LA, Lavin P, Moertel CG et al. Carcinoids: the association of histologic growth pattern and survival. Cancer 1983; 51:882-889.
18. Polak JM, Bloom SR. Immunocytochemistry of the diffuse neuroendocrine system. En: Polak JM, Van Noorden S, ed. Immunocytochemistry. Modern methods and applications. 2a ed. Bristol, Wright, Ed. 1986; 328-348.
19. Gould VE, Lee I, Warren WH. Immunohistochemical evaluation of neuroendocrine cells and neoplasms of the lung. Pathol Res Pract 1988; 183:200-213.
20. Mosca L, Barbareschi M, Mauri MF et al. Neuroendocrine lung structures and tumours: immunohistochemical study by specific markers. Histol Histopathol 1988; 3:367-376.
21. Warren WH, Memoli VA, Gould VE. Immunohistochemical and ultrastructural analysis of bronchopulmonary neuroendocrine neoplasms. I. Carcinoids. Ultrastruct Pathol 1984; 6:15-27.
22. Heitz PU. Neuroendocrine tumor markers. En: Seifert G, ed. Morphological tumor markers. General aspects and diagnostic relevance. Current topics in pathology. Berlin-Heidelberg, Springer-Verlag 1987; 279-306.