

# CARCINOIDES BRONQUIALES. UTILIDAD DE LA CONFIRMACION CITOHISTOLOGICA PREQUIRURGICA. EXPERIENCIA DE 26 CASOS

E. Pérez Rodríguez, J. Zapatero Gaviria\*, F. Carrillo Arias, A. Golpe Gómez, L. Fogué Calvo\*\*, J. Lago Viguera\*, R. Peñalver Pascual\* y S. Domínguez Reboiras

Servicio de Neumología, \* Servicio de Cirugía Torácica y

\*\* Servicio de Anatomía Patológica.

Hospital Ramón y Cajal. Madrid.

Los carcinoides bronquiales, al tratarse de tumores de «baja malignidad», precisan de una confirmación citohistológica previa a la cirugía, al influir esta información en el tipo de técnica quirúrgica realizada.

La escasa correlación de la simple interpretación endoscópica para su diagnóstico y la baja morbilidad (con medidas preventivas), con aceptable rentabilidad de las tomas de muestras citohistológicas obtenidas a través del broncofibroscopio, hace que su práctica deba considerarse como método de estudio rutinario en esta patología, bien por biopsia bronquial o por punción aspirativa transbronquial.

*Arch Bronconeumol 1989, 25:262-266*

## Introducción

Los clásicos adenomas bronquiales son patológicamente un grupo heterogéneo de tumores que presentan aproximadamente un 5 % de las neoplasias pulmonares primarias. Son tumores de baja malignidad que frecuentemente presentan invasión local y ocasionalmente metastásica.

Patológicamente, el 90 % son carcinoides y el 10 % tumores de glándulas salivares. Los carcinoides bronquiales derivan de las células de Kulchitzky y su grado de diferenciación con los carcinomas indiferenciados de células pequeñas, con frecuencia son motivo de polémica, al igual que su diagnóstico endoscópico y toma biopsica por su alta incidencia de complicaciones.

Recientemente hemos revisado nuestra experiencia de 26 casos de carcinoides bronquiales, donde analizamos la aportación de la exploración endoscópica y sus muestras, así como su utilidad para la indicación quirúrgica.

Recibido el 13-2-1988 y aceptado el 20-6-1989.

Bronchial carcinoid. Usefulness of the presurgical cytohistological confirmation. Experience with 26 cases

As bronchial carcinoids are "low malignity" tumors, require cytohistological confirmation previous to surgery, because this information may influence the type of surgical technique.

The low accuracy of the simple endoscopic interpretation for the diagnosis and the low morbidity (with preventive measures) and the acceptable diagnostic yield of the cytohistological samples obtained through the bronchofibroscope, make cytohistological study a routine investigation in this disease, either by means of bronchial biopsy or transbronchial needle aspiration.

## Material y métodos

Desde 1978 hasta 1986, 34 casos de adenomas bronquiales han sido vistos en los servicios de Neumología y Cirugía Torácica del Hospital Ramón y Cajal, de los cuales 26 (76,4 %) son carcinoides: 21 típicos y 5 atípicos.

Analizamos en estos casos la presentación clínica, características radiológicas (patrón radiológico y localización), aportación de la broncofibroscopia (localización, análisis endoscópico, rendimiento de los diferentes especímenes y sus complicaciones), técnicas terapéuticas quirúrgicas, complicaciones y supervivencia.

Los broncofibroscopios utilizados han sido Olympus o Fuji y las pinzas de biopsia FB-15C o FB-21C.

## Resultados

La edad media de nuestra serie fue de 43 años (DS 11 años) con un rango comprendido entre los 11 y los 74 años. En los carcinoides típicos, existían un total de 15 mujeres (71,42 %) y 6 hombres (28,57 %), mientras que en los carcinoides atípicos 2 fueron mujeres (40 %) y 3 hombres (60 %).

Clínicamente, el período de pródomos desde el comienzo del primer síntoma hasta su diagnóstico fue de 441 días (DS 127 días). Los síntomas más comunes fueron la tos, hemoptisis y dolor torácico, y me-

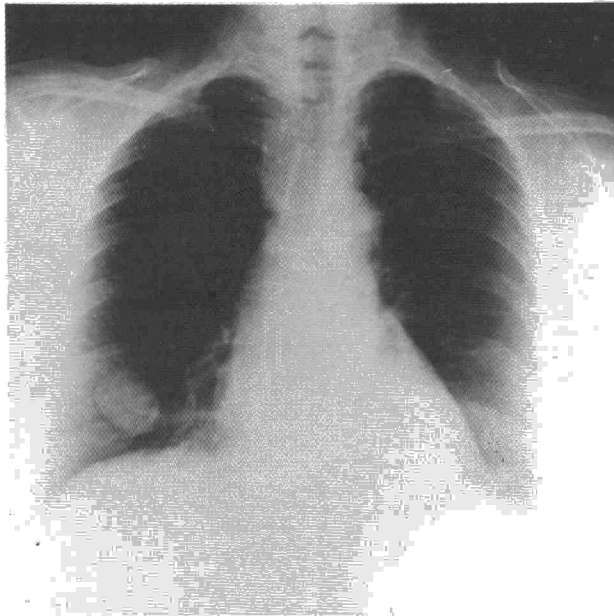
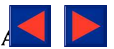


Fig. 1. Radiografía PA de tórax: nódulo pulmonar solitario (carcinoide atípico).

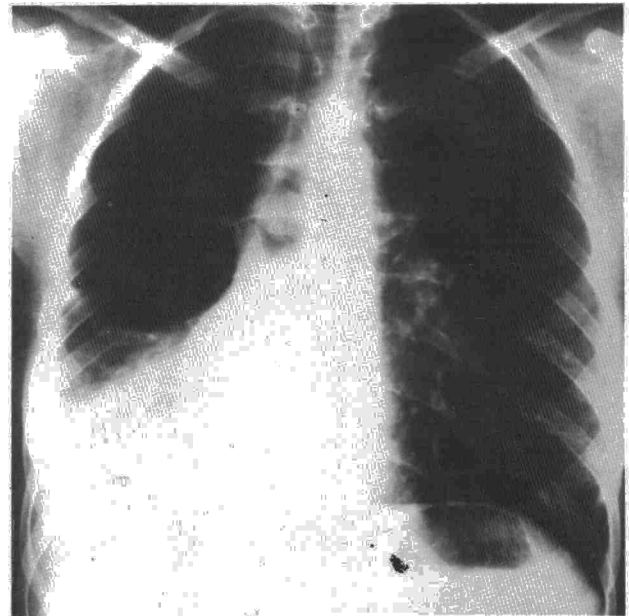


Fig. 2. Radiografía PA de tórax: atelectasia-consolidación del LID y tumoración intraluminal en bronquio principal derecho (carcinoide típico).

nos frecuentes la disnea y la fiebre, no observándose relación entre tipo histológico y clínica (tabla I).

Radiológicamente se objetivó mayor afectación del árbol bronquial derecho (14/26 casos) 53,8 %, presentándose en el carcinoide típico con mayor frecuencia, atelectasia y/o atelectasia-consolidación y en el carcinoide atípico el nódulo pulmonar (tabla II) (figs. 1 y 2).

Endoscópicamente fueron visibles todos los casos excepto un carcinoide atípico. La localización en los carcinoides típicos fue: (derechos en 13, izquierdos en 7 y 1 traqueal. De ellos 12 tenían su origen en bronquio tronco o bronquio intermediario y el resto en bronquios lobares o segmentarios (excepto el caso traqueal ya referido). En los carcinoides atípicos, el lado preferente fue el derecho (4 de 5) y su origen predominante fue en bronquio lobar o segmentario (3 de 5). En los otros dos casos uno no fue visible y otro estaba en bronquio intermediario (tabla III) (fig. 3).

En el análisis endoscópico, la interpretación fue de adenoma bronquial en 16 de 21 carcinoides típicos (el resto uno de ellos dudoso y 4 malignos) y en los carcinoides atípicos fue en 2 de 4 casos (el resto 1 dudoso y 1 maligno).

La biopsia bronquial fue realizada en 21 casos: 19 típicos y 2 atípicos, resultando positivas en los dos casos atípicos y en 9 de los típicos (47,3 %). El número de biopsias por paciente fue de 2 o más en 16 casos y una en los 5 restantes, no encontrándose diferencias de rendimiento según el número de éstas. La citología del broncoaspirado realizada en 22 casos, fue positiva en 3 de ellos (1 de 19 típicos y 2 de 3 atípicos). El asentamiento del tumor fue valorado en 25 casos, en-

contrándose en los casos típicos: 9 pediculados, 7 sesiles y 5 dudosos, mientras en los atípicos 2 eran pediculados y los otros dos dudosos. En ambos casos, los dudosos fueron debidos a la imposibilidad del paso del fibrobroncoscopio a la porción más distal del tumor (tablas IV y V).

Las muestras biópsicas fueron obtenidas previa administración local de epinefrina al 1/20.000. La presentación del sangrado fue superior a 20 cc en 4 de 21 casos (19,04 %), no presentando relación con el número de muestras obtenidas y controlándose en todos los casos con medidas locales.

TABLA I  
Clínica

	n.º	%
Tos	13	50
Hemoptisis	13	50
Dolor torácico	13	50
Disnea	10	38,4
Fiebre	10	38,4
Neumonía recidivante	7	26,9
Síndrome constitucional	3	11,5
Hallazgo radiológico	1	3,8

TABLA II  
Rx tórax - carcinoides

Patrón radiológico	Típicos	Atípicos
Nódulo	4	4
Atelectasia	2	1
Ate-consolid.	12	—
Tumor-Broncotronco	2	—
Traqueal	1	—
Adenopatías	2	—

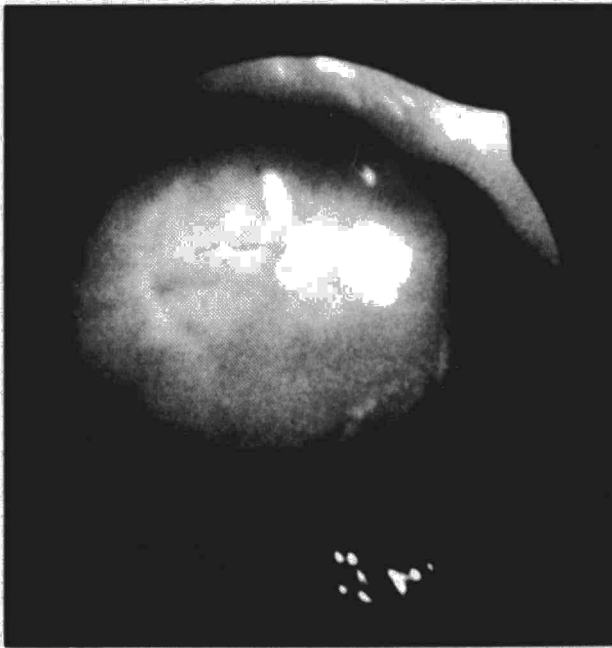
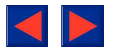


Fig. 3. Visión endoscópica de la tumoración endobronquial con intensa vascularización.

En los carcinoides típicos se practicaron un total de 2 neumonectomías (10,52 %), 2 bilobectomías (10,52 %), 7 lobectomías (36,84 %), 2 lobectomías más segmentectomías (10,52 %), 2 broncotomías 10,52 %, 3 broncoplastias (15,78 %) y una resección tumoral con traqueoplastia (5,26 %). No fueron intervenidos dos pacientes, uno por su grado de insuficiencia respiratoria y otro por rechazar la cirugía. En los carcinoides atípicos se realizó 1 neumonectomía, 2 lobectomías y 1 segmentectomía, no siendo intervenido un paciente por insuficiencia respiratoria severa (tabla VI).

En el estudio anatomopatológico (figs. 4 y 5), se analizó el tamaño tumoral (1-6 cm), grado de mitosis, necrosis, pleomorfismo, desviación núcleo/citoplasmática, hiperromatismo, patrón histológico (glanduliforme, papilar, fusocelular y trabecular o sólido), metástasis ganglionar (ningún caso), estroma (depósito cálcico en cuatro casos), tipo de respuesta celular, argirofilia (todos los casos), argentafinidad (ningún caso), enolasa (positiva en dos carcinoides atípicos) y delimitación (mala delimitación en tres casos, dos de ellos atípicos).

La mortalidad operatoria fue del 8,69 % (2/23) uno por insuficiencia respiratoria y otro por hemorragia digestiva. Las complicaciones se presentaron en 4 casos (atelectasia, neumotórax, insuficiencia respiratoria y hemorragia digestiva). Uno de los carcinoides atípicos presentaba el muñón de resección afecto, siendo tratado con radioterapia complementaria. La supervivencia acumulativa a los 5 años en los carcinoides típicos intervenidos quirúrgicamente ha sido de un 87 %, mientras que en los atípicos lo ha sido del 80 %.

TABLA III  
Localización endoscópica del carcinóide

Localización	Típico	Atípico
Traquea	1	—
Broncotronco	6	—
Bronquio-intermediario	6	1
B. lóbulos superiores	3	1
B. lob. medio-íngula	3	1
B. lob. inf.	1	—
B. segmentarios	1	1
No visibles	—	1
Total	21	5

TABLA IV  
Análisis broncoscopio-carcinóide

Sospecha endoscópica	Típico	Atípico
Benigna	16	2
Maligna	4	1
Dudosa	1	1
No visible	0	1
Base de implantación		
Pediculado	9	2
Sesil	7	0
Dudoso	5	2
No visible	—	1

TABLA V  
Rendimiento diagnóstico de la broncofibroscopia en los carcinoides

Especímenes	Típicos	Atípicos
Biopsias positivas	9/19	2/2
≥ 2 muestras	7/15	1/1
1 muestra	2/4	1/1
C. broncoaspirado		
Positiva	1	2
Negativa	18	1

TABLA VI  
Técnicas quirúrgicas

	Carcinoide típico		Carcinoide atípico	
	N.º	%	N.º	%
Neumonectomía	2	10,5	1	25
Bilobectomía	2	10,5	—	—
Lobectomía	7	36,8	2	50
Lobec.-segmentec.	2	10,5	—	—
Segmentectomía	—	—	1	25
Broncotomías	2	10,5	—	—
Broncoplastia	3	15,7	—	—
Traqueoplastia	1	5,2	—	—

En los no tratados quirúrgicamente (dos carcinoides típicos y uno atípico), uno de los típicos falleció a los dos años con obstrucción de vías aéreas centrales (tercio distal de traquea, carina principal y bronquios principales) y el otro fue perdido en el seguimiento. El carcinóide atípico no intervenido vive a los dos años con metástasis en 5.ª vértebra lumbar tratado con radioterapia paliativa.

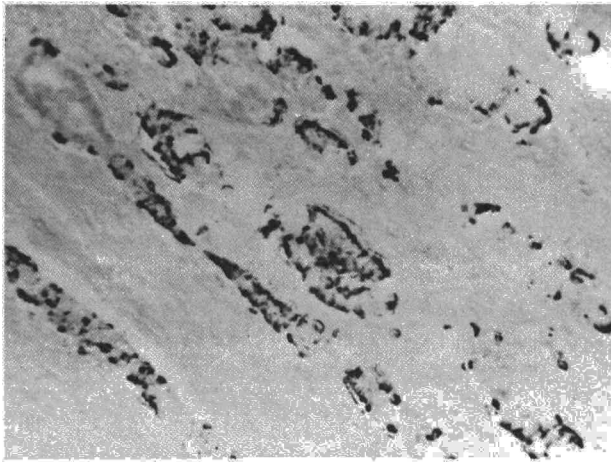
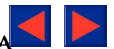


Fig. 4. Marcado componente argirofílico granular y citoplasmático. Tinción de Grimelius  $\times 40$  (carcinoide típico).

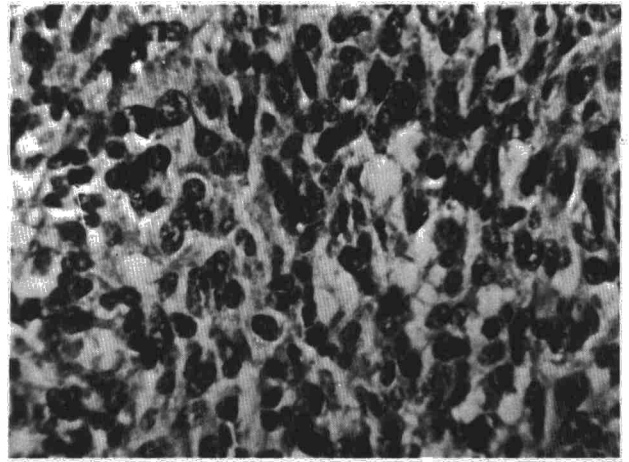


Fig. 5. Pérdida de patrón organoide. Moderado pleomorfismo celular. HE  $\times 60$  (carcinoide atípico).

## Discusión

Los carcinoides bronquiales son tumores derivados de las células argentafines neuroendocrinas de la mucosa bronquial y representan el 90 % de los llamados clásicamente adenomas bronquiales. Presentan similar distribución entre ambos sexos, aunque, diferentes grupos resaltan el predominio de uno u otro<sup>1,2</sup> siendo más comunes habitualmente en el femenino, como ocurre en nuestra serie y presentándose con mayor frecuencia por debajo de los 50 años (90 %).

Su sintomatología más frecuente es la tos, hemoptisis, fiebre, dolor torácico y disnea, todo ello relacionado con la obstrucción bronquial tumoral, siendo rara la presentación como hallazgo radiológico, al ser un tumor de predominio central (22 centrales y 4 periféricos en nuestra serie), destacando la frecuente presencia de intervalos amplios entre inicio de los síntomas y el diagnóstico<sup>3,4</sup>, como ocurre en nuestro estudio que fue de 441 días.

El síndrome carcinoide es infrecuente en pacientes con carcinoides bronquiales y su presencia con frecuencia está asociada a enfermedad metastásica<sup>5,6</sup>.

Radiológicamente los patrones más comunes de presentación son la atelectasia, atelectasia-consolidación y el nódulo pulmonar, siendo más infrecuente la radiografía normal o la lesión endobronquial sin obstrucción completa de la vía aérea<sup>7</sup>. En nuestra serie estas características se ven confirmadas y resalta la alta incidencia de atelectasia y atelectasia-consolidación en los carcinoides típicos, así como la presentación preferente como nódulo pulmonar solitario de los carcinoides atípicos (4 de 5) por su mayor tendencia a presentar una localización periférica.

La tomografía lineal ayuda a evaluar las características del tumor y su exacta localización, especialmente en aquellos casos de ocupación endobronquial sin otros signos acompañantes<sup>6</sup>. La utilidad del TAC en estos tumores viene definida especialmente para analizar la extensión intraluminal del tumor, la ocupación hiliar y la menos frecuentemente mediastínica del mismo<sup>8</sup>.

La broncofibroscopia es el método de elección para su diagnóstico, al ser tumores de preferente localización central (84 % de nuestra serie). Sus características endoscópicas frecuentemente han sido reconocidas y así en 18 de 26 casos (69,23 %) existía sospecha previa de adenoma a la confirmación histológica. Este aspecto, para algunos grupos, ha sido considerado sumamente importante por el alto riesgo de sangrado severo, cuando estos tumores son biopsiados<sup>9,10</sup>. Algunos, ante esta sospecha, recomiendan el uso del broncoscopio rígido para la cobertura del riesgo del sangrado tras biopsia<sup>10</sup>. Otros recomiendan directamente la toracotomía sin confirmación histológica<sup>9</sup>, dado el riesgo inclusive legal de la hemoptisis desencadenada. Estos aspectos aún permanecen hoy controvertidos recomendando algunos grupos<sup>11,12</sup>, como alternativa a la toma de biopsia la punción-aspiración transbronquial. Su inconveniente radica en la dificultad del diagnóstico citológico del carcinoide bronquial y su diferenciación del carcinoma indiferenciado de células pequeñas, linfomas, plasmocitomas, neuroblastomas, etc, aunque este aspecto puede ser corregido con una estrecha relación entre el endoscopista y el citopatólogo. Nuestra experiencia demuestra que las precauciones previas a la toma de muestra biopsica del tumor carcinoide evitan en gran medida estos riesgos de sangrado, el cual se presentó en cantidad superior a 20 cc únicamente en 4 casos, controlándose todos ellos con medidas locales.

El rendimiento diagnóstico de la biopsia bronquial fue variable según fuera carcinoide típico (9 de 19) o atípico (2 de 2). Otros especímenes analizados fueron la citología del material broncoaspirado, mostrando diferente capacidad exfoliativa según fuera típico (positivo 1 de 9) o atípico (2 de 3). Esto parece determinar una estrecha relación entre la capacidad exfoliativa (superior en el atípico) y la positividad de la biopsia (también superior en éstos) por lo que verosímilmente cabe relacionarlo con una mayor agresividad local y una mejor definición citohistológica en los carcinoides atípicos. Otro aspecto relevante en el análisis endoscópico es el implante tumoral que puede



ser pediculado o sesil, aportando esto y el diagnóstico histológico una valiosa información al cirujano para la adopción de una técnica quirúrgica más o menos conservadora<sup>13</sup>.

La anatomía patológica de los carcinoides demuestra tratarse de tumores mamelonados, hipervascularizados, de tamaño variable, localizados en luz bronquial, con base pediculada o sesil, e infiltración en ocasiones de la pared del bronquio donde asienta. Histológicamente se describen cuatro patrones<sup>14,15</sup>, preferentemente en mosaico (glanduliforme, papilar, fusocelular y trabecular o sólido), manteniendo de modo constante una trama vascular, alrededor de los nidos celulares y modificaciones del estroma variables (calcificación, osificación, hialinización, etc.). Estos tumores presentan intensa argirofilia y marcada inmunorreactividad con la enolasa neuron-reactiva y la cromogranina, expresión de su carácter neuroendocrino, mostrando sólo en ocasiones argentafinidad (aspecto éste que les diferencia de los carcinoides de otras localizaciones). La microscopia electrónica confirma la existencia de abundantes perinucleares homogéneos, denominados neuroendocrinos de núcleo osmífilo y membrana periférica<sup>16</sup>.

El carcinóide atípico con frecuencia pierde las características macro-microscópicas citadas, mostrando pleomorfismo celular, moderado o alto índice mitótico, focos de mitosis y mayor tendencia a la formación local de glándulas que son positivas para las tinciones de mucina, así como pérdida de los patrones reseñados haciéndose más «indiferenciados», sobre todo en áreas de infiltración periférica. La microscopia electrónica en éstos (ca. atípicos) muestra una mayor variabilidad en la forma y tamaño celular con elementos similares al carcinoma indiferenciado de células pequeñas.

La cirugía sigue siendo el tratamiento principal en ese tipo de tumores, debiéndose adoptar una actitud conservadora del parénquima distal en los carcinoides típicos, excepto en aquellos casos que ya hayan desarrollado lesiones distales irreversibles (bronquiectasias, patrón destructivo, neumonitis obstructiva, etc) y más agresiva en los atípicos dado el comportamiento biológico de estos últimos<sup>14,15</sup>. Estos planteamientos en nuestra serie han justificado la cirugía practicada en los carcinoides típicos al encontrarse frecuentemente asociados a lesiones parenquimales distales

irreversibles. La resección endobronquial por YAG-láser está siendo utilizada como medida paliativa en los casos irreseccables con obstrucción de las vías aéreas centrales o bien en los pacientes que no cumplan criterios de operabilidad<sup>17</sup>. Otras opciones terapéuticas son de escasa utilidad.

#### BIBLIOGRAFIA

1. Brand B, Heintz SE, Rose EF, Ehrenhaft JL. Bronchial carcinoid tumors. *Ann Thor Surg* 1984; 38:63-65.
2. Greenberg RS, Baumgarten DA, Clark WS, Isacson P, McKeen K. Prognostic factors for gastrointestinal and bronchopulmonary carcinoid tumors. *Cancer* 1987; 60:2476-2483.
3. Rozenman J, Pausner R, Lieberman Y, Gamsu G. Bronchial adenoma. *Chest* 1987; 92:145-147.
4. Wilkins EW, Grillo HC, Moncure AC, Scannell JG. Changing times in surgical management of bronchopulmonary carcinoid tumor. *Ann Thor Surg* 1984; 38:339-344.
5. Robins SL, Cotrans RS, Kumar V. *Pathologic basis of disease*, 3rd ed. Philadelphia, WB Saunders Co 1984; 755-756, 988.
6. Fraser RG, Pare Jap. *Diagnosis of diseases of the chest*, 2nd ed. Philadelphia, WB Saunders Co 1977; 982-92.
7. Altman RL, Miller WE, Carr DT, Payne WS, Woolner LB. Radiographic appearance of bronchial carcinoid. *Thorax* 1973 28:433-434.
8. Naidich DP, McCauley DI, Siegelman SS. Computed tomography of bronchial adenomas. *J Comput Assist Tomogr* 1982; 6:725-732.
9. Greenfield LJ. Benign tumors of the lung and bronchi. En: *Gibbon's Surgery of the chest*. 4th ed Philadelphia, Wb Saunders Co 1983; 523.
10. Hurt R, Bates M. Carcinoid tumours of the bronchus: a 33 year experience. *Thorax* 1984; 39:617-623.
11. Givens CD, Marini JJ. Transbronchial needle aspiration of a bronchial carcinoid tumor. *Chest* 1985; 88:152-153.
12. Kvale PA. Transbronchial needle aspiration. Is it coming of age? *Chest* 1985; 88:161.
13. 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.
14. Choplin RH, Kawamoto EH, Dyer RB, Geisinger KR, Mills SE, Pope TL. Atypical carcinoid of the lung: Radiographic features. *AJR* 1986; 146:665-668.
15. Arrigoni MG, Woolner LB, Bernatz PE. Atypical carcinoid tumors of the lung. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1972; 64:413-421.
16. Warren WH, Memoli VA, Gould VE. Immunohistochemical and ultrastructural analysis of bronchopulmonary neuroendocrine neoplasm. II. Well differentiated neuroendocrine carcinomas. *Ultrastruct Pathol* 1984; 7:185-189.
17. Berendsen HH, Postmus PV, Edens ET, Sluiter HJ. Irresectable bronchial carcinoid with a 32-year natural history. A report of two cases treated with neodymium-YAG-laser, initially misinterpreted as small cell lung cancer. *Eur J Respir Dis* 1986; 68:151-154.