



CARCINOMA BRONQUIOLOALVEOLAR

J. VELLILLA MARCO, M.P. LOPEZ-GALINDO, A. PEREZ-TRULLEN**,
R. ALVAREZ ALEGRET*, J.R. MUÑOZ Y FERNANDEZ y J.M. MARIN TRIGO**

Departamento de Medicina Interna. Servicio de Anatomía Patológica*.
Hospital Miguel Servet.
Servicio de Neumología**. Hospital de Enfermedades del Tórax. Zaragoza.

Generalidades

El carcinoma bronquioloalveolar (CBA) es una neoplasia primitiva pulmonar definida por Liebow en 1960 como «un adenocarcinoma (AD) en general bien diferenciado, localizado en la periferia del pulmón, más allá de un bronquio reconocible macroscópicamente y que se propaga con preferencia dentro del pulmón por vías aerógenas y linfáticas, sirviendo las paredes de los espacios aéreos distales de tejido de sostén para las células neoplásicas»¹.

Este tumor ha estado siempre rodeado de controversia debido a que los criterios histológicos para su diagnóstico no están bien definidos, su distinción del AD es a menudo arbitraria y se reconoce por múltiples sinónimos reflejando una histogénesis incierta². Aunque su existencia real ha sido cuestionada^{3,4}, hoy la mayoría de los autores lo aceptan como un subgrupo de los AD⁵ o como una entidad independiente^{6,7}. Su individualización nosológica es útil ya que posee características clínico-radiológicas y epidemiológicas peculiares, comportando un mejor pronóstico que los otros carcinomas primitivos pulmonares (CPP)^{8,9}.

Historia

En 1876, Malassez hace la primera descripción de una forma multinodular de CBA en una mujer de 47 años¹⁰, en tanto que Musser en 1903¹¹ y Lohlein en 1908¹², respectivamente, comunican los primeros casos de las formas neumónica y nodular solitaria. Posteriormente, en 1936, Skorpil¹³ hace el primer diagnóstico tras una lobectomía en un paciente con metástasis hiliares que sobrevivió cinco años. En las siguientes décadas se discute su histogénesis, su origen uni o multicéntrico y su existencia real como entidad, aceptándose un buen pronóstico para las formas localizadas.

Etimología

Hasta 1960, en que Liebow¹, ante la imposibilidad de concretar su origen bronquiolar, lo denomina CBA, esta neoplasia había recibido múltiples

nombres y así, Knudson en 1965 recoge más de 30 diferentes términos relacionados o equivalentes¹⁴. La OMS, en 1967, en su reunión anual del «Pathology Committee for the Working Party for Therapy of the Lung Cancer» utiliza el término CBA y los clasifica como una variante morfológica del AD⁵. No obstante, algunos autores prefieren llamarlo carcinoma alveolar o de células alveolares, refiriéndose al patrón histológico y sin connotaciones histogénicas².

Epidemiología

Incidencia. El CBA es el menos común de los CPP. Hasta 1949¹⁵, sólo se habían comunicado 52 casos, pero en la actualidad hay más de 1.000 casos publicados¹⁶. Su incidencia oscila en las distintas series entre el 1,1 % y el 9 % de los CPP^{14,17,18}. El aumento del porcentaje observado en las series de los últimos años, que llega a ser de hasta el 17 % es debido al mejor conocimiento histológico de la entidad y a la terapéutica actual de los diversos procesos pulmonares, especialmente de los infecciosos, sobre cuyas cicatrices puede asentar el tumor^{14,17,19}.

Sexo. Se acepta que el CBA, a diferencia de otros CPP, no guarda relación con el sexo², siendo en algunas series incluso más frecuente en mujeres que en hombres, característica que es compartida, aunque en menor grado, por el AD⁶.

Edad. La edad de presentación es similar a la de las otras neoplasias pulmonares, alcanzando la máxima incidencia entre los 40 y los 70 años^{6,14,17,20}. Los casos detectados en jóvenes son excepcionales²¹, y así en una revisión de 500 casos publicados, sólo 4 (0,8 %) se dieron en menores de 20 años²².

Herencia. Se han comunicado varios casos de CBA en una misma familia²³ y en gemelos idénticos²⁴, pero no se ha demostrado ningún tipo de patrón hereditario ni existen diferencias raciales¹⁷.

Factores etiopatogénicos

Tabaco. El tabaco no parece tener una relación con el CBA, a diferencia de lo que ocurre con los otros CPP^{6,17,25}, aunque también puede jugar un papel favorecedor en algunos casos⁹.

Recibido el 1-9-1986 y aceptado el 15-12-1986.



Enfermedad pulmonar previa. Los antecedentes de enfermedad pulmonar previa son especialmente importantes en este tumor y así, más de la mitad de los casos^{4,6,26-28} asientan sobre áreas cicatriciales parenquimatosas ocasionadas por TBC, infartos pulmonares, abscesos, bronquiectasias, neumonitis crónica o quistes pulmonares^{1,2,21,29-31}. En observaciones realizadas con microscopía óptica se encuentran signos de afectación inflamatoria antigua pulmonar en el 47-84 % de los casos^{27,28}.

Asimismo, el CBA puede asentar sobre lesiones pulmonares difusas que ocasionen fibrosis pulmonar, como la alveolitis fibrosante criptogénica, la enfermedad pulmonar reumatoidea, la enfermedad mitral pulmonar, el pulmón de busulfán y la enfermedad de Hodgkin, entre otras^{23,32,33}. Para Spencer y Reaburn³⁴, tanto el CBA como la adenomatosis pulmonar benigna se originarían de la reacción bronquiolar frente a lesiones y fibrosis pulmonares. La proliferación epitelial en condiciones fibróticas parece ser un preludio del desarrollo de la neoplasia^{32,35} y así, para Vincent³⁶, el primer estadio de carcinogénesis correspondería a la activación de un oncogén que codificaría un factor de crecimiento fibroblástico responsable de la fibrosis pulmonar.

Tóxicos. A pesar de no existir una relación con factores ocupacionales^{2,6}, se han descrito casos de CBA asociados con asbestosis^{37,38}, exposición a berilio³⁹, thorotrast⁴⁰ o aflatoxinas⁴¹, tras tratamiento prolongado con arsénico⁴² y en mineros de uranio⁴³. Clarke⁴³, mediante experimentación animal encuentra una alta incidencia de CBA en perros tras la inhalación de partículas de plutonio. Recientemente existe la evidencia de que la neumonía lipoidea, producida tras inhalación de sustancias oleosas por aplicación de gotas nasales o lubricantes de cánulas de traqueostomía, puede degenerar o inducir el CBA⁴⁴⁻⁴⁶.

Víricos. El posible origen vírico del CBA es sugerido por la presencia de inclusiones nucleares en las células tumorales cultivadas⁴⁷ y por la similitud intrigante del CBA con la enfermedad vírica de la oveja denominada «Jaagsiekte», del holandés *jaagt*, conducir y *siekte*, enfermedad⁴⁸. Esta, descrita inicialmente en Sudáfrica y después también en Islandia, Perú y USA¹, es altamente contagiosa y produce una proliferación de células alveolares que progresa a un tumor maligno idéntico al CBA humano⁴⁸. El agente responsable parece ser un virus del género *Retroviridae*². Se ha descrito CBA en personas expuestas a animales enfermos, pero no se ha demostrado la transmisión viral al hombre⁴⁹. También se han comunicado casos de CBA asociados a infección previa por aspergillus^{50,51}, desconociéndose su importancia y significación.

Inmunológicos. Se han descrito casos de CBA en pacientes con enfermedades de patogenia inmune, como la linfadenopatía angioinmunoblástica⁵² y es clásica la asociación de este tumor a la

esclerosis sistémica progresiva, comunicada por primera vez en 1953⁵³ y confirmada posteriormente^{34,54-57}. Es probable que los tratamientos inmunosupresores o la propia fibrosis pulmonar condicionen esta asociación^{52,54}.

Clínica

La presentación clínica del CBA es anodina y así entre el 25 y el 45 % de los casos se descubre como una opacidad en radiografías de control^{14,20,58-60}. También se han descrito casos en material autopsico de rutina⁶¹. El tiempo de evolución desde el inicio de los síntomas hasta el diagnóstico es variable, siendo la media para las formas localizadas del 1 año y de 7 meses para las difusas⁶².

El síntoma más común es la tos, que aparece en el 60 % de los casos, y suele ser seca o mínimamente productiva^{14,17,62,63}. En algunos casos puede haber una intensa broncorrea mucoide, oscilando ésta entre 500 y 4.000 cc diarios^{62,64,65}, lo que conlleva importantes trastornos electrolíticos e hipovolemia. No obstante, la broncorrea es rara^{17,62} y tiende a ser una manifestación tardía y propia de las formas difusas⁶⁶, aunque puede ser el único hecho clínico sugestivo de esta enfermedad⁶⁷. Para Homma⁶⁴, las células neoplásicas serían las responsables de esta hipersecreción anómala y así, en ella encuentra valores elevados de proteínas de alto peso molecular, hecho que no puede ser explicado sólo por un aumento de la permeabilidad.

Otros síntomas son el dolor torácico, la disnea y la pérdida de peso, que aparecen en el 20-50 % de los pacientes⁶. La disfonía y el dolor en hombro se dan en menos del 10 %¹⁷. La hemoptisis es menos frecuente que en el resto de CPP⁶² y aparece en el 8 %¹⁷. El derrame pleural está presente inicialmente en el 8-10 % de las formas localizadas frente a un 25 % en las difusas, siendo un hallazgo frecuente conforme progresa la enfermedad^{29,68}. Se han descrito casos de CBA que cursaron con shunt intrapulmonar⁶⁹ y otros que debutaron con osteoartropatía hipertrófica pulmonar que, aunque rara, puede ser otra forma de presentación del CBA^{62,70}.

Datos de laboratorio y estudio funcional respiratorio

Jackmann⁷¹ encuentra valores elevados de VSG en los CBA uninodulares, mientras que Sors⁷² destaca la VSG normal en los pacientes con CBA avanzado. Este aumento paradójico de la VSG en las formas solitarias frente a las difusas, ha sido confirmado posteriormente⁶³. Se ha descrito un caso de CBA con hiperamilasemia a expensas de la fracción salivar, pero no es un dato específico y se ha encontrado en otros AD pulmonares⁷³.

Los test de función pulmonar están en dependencia de la forma clínica de la enfermedad. Suele



existir un patrón obstructivo de pequeñas vías aéreas, en tanto que la capacidad pulmonar total y la capacidad vital disminuyen progresivamente a lo largo del curso de la enfermedad⁷⁴. La hipoxemia puede ser el primer signo clínico en los pacientes con shunt arteriovenoso^{75,76}, que de forma progresiva muestran un patrón restrictivo con deterioro rápido de la capacidad de difusión pulmonar para el monóxido de carbono⁶⁹.

Formas clínicas

Se distinguen tres formas clínico-radiológicas de CBA, una localizada o nódulo solitario y dos difusas, la multinodular y la neumónica^{68,74}. La distinción entre formas difusas y localizadas es útil ya que conllevan un distinto pronóstico y tratamiento.

La forma nodular aislada es paucisintomática⁶², es más frecuente en mujeres¹⁶, se suele localizar en lóbulos superiores y se asocia frecuentemente a cicatrices pulmonares². Las formas multinodulares y neumónicas se consideran estadios avanzados de la enfermedad, suelen ser sintomáticas, producen diseminación intra y extrapulmonar y desarrollan afectación pulmonar severa en los meses siguientes a su diagnóstico^{62,68}.

En ausencia de tratamiento quirúrgico, todas las formas localizadas progresan a formas difusas^{4,7,9,62,77,78}, aceptándose que éstas son producidas por diseminación aerógena o linfática a partir de un sólo foco^{17,67,79}, aunque hay autores que consideran que tienen un origen multicéntrico y son formas distintas desde el inicio^{80,81}. Quizás estas formas clínicas representen los extremos de una única enfermedad modulada por factores inmunológicos y de reacción local del huésped, cuya patogenia desconocemos⁶².

Aunque se han descrito formas benignas semejantes al CBA⁸², se duda que existan y se las considera más bien estadios proliferativos previos a la aparición de la neoplasia².

Evolución de la enfermedad y curso clínico

La evolución de la enfermedad es lenta⁴² y su duración variable, habiéndose descrito casos de opacidades que fueron controladas radiológicamente durante muchos años sin presentar apenas sintomatología clínica⁸³⁻⁸⁷, pero se discute si las lesiones iniciales eran cicatrices sobre las que posteriormente asentó la neoplasia¹⁴. Es característico de este tumor su diseminación por vía aérea, aunque también puede hacerlo por vía linfática y hemática¹⁷. Más que invadir, parece crecer a lo largo de las paredes alveolares siguiendo un típico patrón alveolar²⁹. El CBA surge en el alveolo o bronquiolo respiratorio, extendiéndose por dentro y a lo largo de alveolos y bronquiolos vecinos; posteriormente, por diseminación intrabronquial afecta

a segmentos e incluso a lóbulos enteros⁶⁸. El pulmón opuesto puede afectarse por diseminación intrabronquial o por vías linfática o hematógena⁸⁸. Aunque la pleura se relaciona estrechamente con el tumor, su invasión masiva es rara¹.

En el momento del diagnóstico existe diseminación en el 75 % de los casos: un 35 % a ganglios regionales y estructuras adyacentes del pulmón, un 13 % a órganos distantes y en el restante 27 % a ambos¹⁷. Las formas multinodulares invaden ganglios hiliares precozmente y después ocasionan metástasis en hígado, cerebro, glándulas suprarrenales y hueso^{1,19,74,89}. No obstante, la presentación con metástasis es menos frecuente en el CBA que en los otros CPP⁶.

El CBA puede extenderse a ambos pulmones y ocasionar la muerte por asfixia sin haber producido metástasis a distancia, por lo que no suele cursar con deterioro nutritivo o del estado general hasta el estadio terminal⁶². Otras veces el fallecimiento se debe a complicaciones como neumotórax, embolismo, trombosis pulmonar, sobreinfecciones bacterianas y sólo raramente a metástasis a distancia^{29,62}.

Radiología

El aspecto radiológico del CBA es bastante variable y puede simular cualquiera de las enfermedades pulmonares agudas o crónicas^{17,90,91}, no siendo infrecuente en estos pacientes los falsos diagnósticos radiológicos retrasando dramáticamente su tratamiento¹⁷. Además, en ocasiones, la radiografía simple no revela bien el grado de extensión de la enfermedad⁴, por lo que debe ser complementado por la tomografía¹⁷ y el TAC⁹².

El CBA no muestra predilección por ningún pulmón, siendo la afectación bilateral la más frecuente¹. Edgerton, en una revisión de casos publicados, encuentra un predominio de los lóbulos superiores sobre los inferiores (35 % vs 22 %)¹⁶. Según el tipo de lesión, se distinguen 3 grupos: nódulo solitario, multinodular y neumónico^{74,78}, que se corresponden a las formas clínico-radiológicas descritas previamente. Marcq et al⁶², además, los dividen en subgrupos según exista o no afectación hilar y Donaldson et al²⁰ distinguen un cuarto grupo para las lesiones cavitarias.

Forma nodular solitaria

En la más frecuente⁹³⁻⁹⁵, alcanzando en algunas series el 60-90 % de los CBA⁶³. Consiste en una imagen de sombra simple de 1-10 cm de diámetro y de localización periférica⁶⁸ que puede estar bien delimitada, aunque habitualmente tiene bordes mal definidos que parecen difuminarse en el parénquima sano¹⁷. Del nódulo surgen algunas espículas que se irradian frecuentemente hasta la superficie pleural⁶ dando una imagen en «oreja de



conejo» o en «cola de animal», signo descrito por Rigler en 1965⁹⁶ y denominado así por Shapiro⁵⁹; no es patognomónico y aparece también en otros tumores y procesos inflamatorios pulmonares²⁰. Estas espículas serían restos de tejido cicatricial o bandas de colágeno que parten de los tabiques interlobulares y de los vasos sanguíneos, representando una reacción paraneumática frente al tumor⁵⁹.

Es frecuente observar bronquiograma aéreo en el interior de la masa⁶, debido a que el tumor se disemina por las paredes bronquiolares sin producir obstrucción⁶⁸. Sin embargo, no es un signo discriminativo frente a otros tipos de CPP y puede observarse en los linfomas y en algunos procesos benignos^{6,63}. Raras veces aparece cavitación en la Rx simple o en tomografías⁶⁸, aunque es frecuente la radiotransparencia interior del nódulo por la existencia de alveolos no ocupados²⁰. La cavitación es debida a necrosis tumoral o bien a la formación de un espacio quístico por atrapamiento aéreo⁶³. Algunos autores, recientemente, creen que la cavitación es más frecuente de lo reseñado en la literatura⁹³.

La forma nodular del CBA puede distinguirse además de las de otros CPP por ser más pequeña y periférica, siendo excepcional que ocasione afectación de las vías aéreas mayores de 2 mm, de adenopatías hiliares o atraviese las cisuras interlobulares^{2,6}. Por broncografía se observan bronquios intactos o ligeramente estrechados que penetran en el interior de la masa mostrando una ausencia de relleno alveolar y, a veces, la estenosis de uno o más bronquios segmentarios⁶².

Forma multinodular

Supone entre el 25-35 % de los CBA^{17,97}. Consiste en múltiples nódulos, densos, homogéneos y de tamaño variable, entre 3 y 5 cm de diámetro, debido a su diferente velocidad de crecimiento⁹⁵ y distribuidos a menudo en ambos campos pulmonares²⁹. Los nódulos, que no suelen tener límites nítidos debido a su origen alveolar⁶⁸, no siempre son fácilmente reconocibles en la radiografía simple⁶², siendo la TAC una exploración especialmente útil en la identificación precoz de esta forma clínica^{92,95}. Tanto la cavitación como la calcificación son raras, aunque hay descritos casos que se presentaron como cavitaciones múltiples^{83,98,99}.

Forma neumónica

El tipo neumónico lobar es una manifestación relativamente tardía, pero muy característica de este tumor⁹⁵. En las series antiguas supone hasta el 30 % del total^{17,20}, pero su incidencia actual es menor². Se origina al confluir varios nódulos y producirse la infiltración de alveolos del mismo segmento o lóbulo pulmonar, dando una imagen

idéntica a la de la neumonía lobar⁶⁸. Al ser una lesión periférica, los cambios obstructivos en vías respiratorias grandes son raros². Es frecuente ver broncograma aéreo en la radiología simple o en la tomografía^{2,68} y el aspecto de «árbol sin hojas» en la broncografía^{6,9,20}. Esta forma neumónica se asocia en ocasiones a neumotórax y a derrame pleural masivo^{17,68}.

Anatomía patológica

Como ya se ha comentado, la OMS clasifica al CBA como un subgrupo de los AD⁵. Su diagnóstico histológico es a menudo confuso y difícil, siendo frecuente la «reclasificación» de casos de CBA en el grupo de AD y viceversa¹⁴. De hecho, hasta en un 50 % de los AD pueden observarse áreas de CBA y a su vez un tercio de los CBA contienen algún área sugestiva de AD⁶.

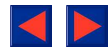
Aspecto macroscópico

Varía según las distintas formas clínicas de la enfermedad y no se correlaciona con el tipo histológico. La forma nodular suele ser una tumoración circunscrita, rugosa, con superficie de corte mucosoide, gris-blancuecina y con la pleura adyacente retraída^{1,63}. La forma neumónica es indistinguible de la neumonía infecciosa en fase de hepatización gris². Es frecuente que la afectación pulmonar sea mayor de lo que el estudio radiológico permitía suponer y no es raro hallar consolidación Lober²² o una forma multinodular^{20,62} en pacientes intervenidos por sospecha de lesión nodular localizada.

Microscopia óptica (MO)

La característica principal del CBA es la proliferación uniforme de células tumorales a lo largo de las paredes alveolares, pero esto varía de un caso a otro y de un área a otra^{1,6}. En los tumores bien diferenciados las mitosis son raras, las células son altas, columnares, de citoplasma a menudo vacuolado y con núcleos situados basalmente; suele existir mucina en los alveolos, pero puede estar ausente o localizada en el polo apical de las células². Los tumores menos diferenciados muestran un alineamiento alveolar de células bajas, cuboidales, con grandes núcleos centrales hipercromáticos; estas células producen menos mucina y pueden contener cuerpos de psammoma, en tanto que el estroma que las soporta está formado por paredes alveolares normales engrosadas por tejido fibroso².

Tanto en los bien como en los pobremente diferenciados, el alineamiento alveolar es monolaminar, aunque a veces aparecen focos de morfología papilar y células tumorales libres en la luz². La parte central del tumor contiene tejido cicatricial hialino o colágeno y áreas de necrosis, así como una cantidad variable de estructura claramente



adenocarcinomatosa¹, lo que dificulta el diagnóstico de CBA.

Por citología se observan células simples o grupos de células regulares con núcleos vesiculares y nucleolo prominente²⁰. Para otros, sería típico encontrar agrupaciones celulares con células gigantes multinucleadas en su interior¹⁷. Tao et al, subclasifican los CBA en tres subgrupos en función de las características citomorfológicas: mucosecretoras, secretoras y pobremente diferenciadas¹⁰⁰.

Las técnicas histoquímicas han aportado datos interesantes en el conocimiento y distinción entre los diversos subgrupos del CBA. Las tinciones con PAS y PAS-diestasa muestran que el 80 % de los CBA elaboran mucina al igual que los AD²⁶. La producción de mucina puede ser focal y estar distribuida irregularmente¹⁰¹, siendo característico de los CBA derivados de células mucosecretoras, que contienen gránulos apicales de mucina con una granularidad tosca⁷⁹. Recientemente, Clayton⁹⁷ clasifica los CBA en mucinosos y no mucinosos, estando constituidos estos últimos por células de Clara y/o neumocitos tipo II. Por otra parte, Espinoza et al, consideran que la tinción con marcadores de glicoproteínas-surfactantes sería diagnóstica de los CBA derivados de los neumocitos tipo II¹⁰².

Microscopia electrónica (ME)

Los estudios con ME son dispares y, pese a la esperanza inicial, sólo han resuelto parcialmente el problema de diferenciar el CBA de otros tumores y, ya que no permiten una distinción definitiva entre células malignas y no malignas, el diagnóstico de éste se sigue haciendo por MO⁷⁴. En las últimas décadas los estudios ultraestructurales han permitido, sin embargo, revisar los conceptos histogénicos del CBA, que se han agrupado alrededor de dos teorías:

Teoría alveolar

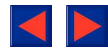
Para algunos autores, el CBA se originaría en los neumocitos granulares o tipo II^{74,79,103}, célula alveolar que prolifera durante los procesos reparadores pulmonares o tras someter al pulmón a la acción de sustancias tóxicas¹⁰⁴, lo que explicaría el origen de muchos de estos tumores a partir de cicatrices o fibrosis difusas. Aunque también se encuentran células tipo II no tumorales hiperplásicas en el extremo de cualquier neoplasia pulmonar^{50,105}, varios hechos apoyan el que algunos CBA se originen de neumocitos tipo II. Así, en el citoplasma de las células tumorales se ha demostrado la presencia de cuerpos lamelados característicos¹⁰⁶ que contienen apoproteína surfactante^{102,107} y se ha descrito la presencia de neumocitos tipo II en metástasis de CBA¹⁰⁸.

Teoría bronquiolar

Muchos patólogos piensan que las células bronquiolares son las células originarias de este tumor. Para algunos, la presencia de células de Clara es el denominador común de todas las formas de CBA⁷⁷, que estarían compuestas por células mucosecretoras, células de Clara y células mixtas, en proporciones variables según las formas clínicas del tumor^{26,66}. Estas células de Clara «tumorales» son cilíndricas, están dispuestas sobre las paredes alveolares agrupándose en formaciones pseudoacinares y contienen gránulos eosinófilos densos, de glicoproteína recién sintetizada⁷⁷. Aunque la diferenciación hacia célula de Clara puede aparecer en cualquier tipo de CPP^{105,109} y especialmente en los AD, estos gránulos electrodensos suelen estar localizados apicalmente sólo en el CBA⁹⁷. La aparición de cuerpos pseudomiélinicos en algunos CBA apoyaría también esta teoría ya que determinados tóxicos pueden producirlos por transformación de los gránulos densos de las células de Clara¹¹⁰. Por otra parte, la mayoría de los CBA contienen células del mucus bronquial, por lo que muchos autores han sugerido que los CBA se originarían de éstas y serían idénticos a los AD mucosecretoras^{3,79,111}. Greenberg et al, encuentran dos tipos de células, las del mucus bronquiolar metaplásicas y las *stem cell* bronquiolares con características de células ciliadas y de Clara, sugiriendo el origen bronquiolar del CBA⁷⁹.

Teoría unitaria

Las teorías histogénicas que sugieren un origen común de los neumocitos granulares y las células de Clara, permiten sostener una teoría unitaria para el CBA. Así, se ha considerado a la célula de Clara precursora tanto del epitelio bronquial como de los neumocitos tipo II⁶⁶. La descripción en los últimos años de CPP, cuyas células tumorales poseen características histológicas derivadas de líneas celulares muy alejadas embriogénicamente¹¹² y la individualización como entidad del tumor bronquioloalveolar intravascular, descrito inicialmente por Dail y Liebow¹¹⁵, que comparte con el CBA su característica diseminación a lo largo del árbol bronquial, aunque se deriva del *stem cell* vascular^{114,115}, vendrían a apoyar la hipótesis de que los CBA se originarían de una *stem cell* endodérmica (o bronquioloalveolar). Espinoza et al, en 1983¹⁰² encuentran que todos sus CBA mostraban diferenciación glandular y existían proporciones variables de células tumorales con características de neumocitos tipo II y de células de Clara. Además, algunas células tenían desmosomas y tonofilamentos sugiriendo una diferenciación escamosa y concluyen que los CBA estarían compuestos de células con diferenciación alveolar y bronquiolar, por lo que el término bronquioloalveolar seguiría siendo útil¹⁰².



Resumiendo, hoy se acepta que CBA es un grupo heterogéneo de tumores que pueden derivarse de los neumocitos tipo II, de células de Clara o de células mucosecretoras^{106,116}. Las tres variantes celulares no tienen límites claros y, aunque existen tumores con diferenciación pura, es más frecuente encontrar formas mixtas, que exhiben 2 de los 3 tipos de células con un grado variable de diferenciación⁹⁷. El escaso número de casos en las series publicadas dificulta el mejor conocimiento de la entidad.

Diagnóstico

El CBA debe sospecharse ante toda opacidad radiológica que no se resuelva o que progrese, especialmente en pacientes con enfermedad pulmonar preexistente^{2,17}. Es de destacar que la mitad de los casos se suelen diagnosticar en estadios avanzados, no siendo entonces susceptibles de tratamiento curativo. La revisión de radiografías previas de muchos de estos enfermos muestra que permanecieron bastante tiempo antes del diagnóstico en estadios de enfermedad localizada en que la resección tumoral hubiera sido eficaz¹⁷. Se impone, pues, una actitud más agresiva en el estudio de estos grupos de pacientes²⁰. En presencia de shunt arteriovenoso, el hallazgo en la gammagrafía pulmonar con tecnecio de un flujo persistente de sangre en un área de consolidación, puede facilitar su sospecha diagnóstica¹¹⁷.

Los criterios diagnósticos aceptados de CBA incluyen la ausencia de un AD primario detectado clínicamente o en necropsia en cualquier otra localización, la no existencia de una lesión bronquial proximal, su situación periférica en el parénquima pulmonar, respetar la integridad de la estructura alveolar y presentar un aspecto histológico peculiar, caracterizado por el crecimiento de células malignas a lo largo de las paredes alveolares^{1,3,6,9,15,17,77, 118}.

Generalmente, el diagnóstico histológico del CBA se realiza a partir de biopsias de la masa tumoral, por lo que la toracotomía sigue siendo necesaria a menudo. Hay autores que consideran que no se puede realizar un diagnóstico de certeza de CBA sin comprobar su diseminación característica sobre la pared alveolar¹⁷, por lo que tanto las biopsias ganglionares como las muestras citológicas servirían sólo para el diagnóstico de neoplasia, pero no para la confirmación de que se trata de un CBA¹¹⁹.

Al no afectarse los grandes bronquios, la fibrobroncoscopia es de escaso valor²⁹, pero debe realizarse ante toda imagen radiológica sospechosa⁹¹ y ser complementada por otras técnicas como la citología exfoliativa, la biopsia transbronquial y el lavado broncoalveolar¹²⁰. Esta última es especialmente útil en las formas difusas¹²¹, permitiendo además el diagnóstico diferencial con la fibrosis in-

tersticial difusa¹²⁰. Para algunos autores, la biopsia con aguja fina percutánea es diagnóstica en el 92 % de lesiones solitarias y en todos los casos con lesiones múltiples, por lo que la consideran el método de elección en el estudio de los CPP periféricos y en el diagnóstico de CBA^{100,122}.

Debido a la tendencia de este tumor a la exfoliación profusa, la citología es una fuente posible de diagnóstico. El examen citológico de esputo, líquido pleural y cepillado bronquial parece tener poco valor en las formas localizadas, pero puede ser muy útil en las difusas^{122,123}. No obstante, el valor de la citología de muestras o líquidos es discutido¹⁷ y así, mientras unos autores no consiguen diagnosticar ningún caso o recalcan la dificultad en diferenciar los distintos tipos de células¹²⁴, otros definen criterios diagnósticos^{125,126} y observan que la citología es positiva hasta en el 80 % de los CBA¹²⁷.

Diagnóstico diferencial

El diagnóstico diferencial por microscopia óptica del CBA con algunas metástasis pulmonares de AD es difícil²⁹, especialmente con los de páncreas, colon, mama, estómago y riñón¹²⁸ y en menor grado con los de intestino delgado, vesícula, ovario y tiroides². La similitud histológica es tal que algunos autores consideraron que el CBA representaba meramente un patrón de proliferación epitelial maligna¹²⁸. La larga evolución entre el descubrimiento radiológico y el fallecimiento, el hallazgo de cicatrices en el área tumoral y la transición de epitelio bronquiolar normal a tejido neoplásico son los datos más característicos de un origen primitivo pulmonar^{62,29}. El estudio por ME de las células tumorales permite en muchos casos diferenciarlos^{6,129}, aunque la forma mucosecretora pura del CBA es indistinguible de las metástasis de un AD mucosecretor⁹⁷.

La distinción con algunos AD primitivos pulmonares es igualmente dificultosa en ocasiones⁴, especialmente a partir de biopsias ganglionares o estudios citológicos^{29,124}. En las biopsias tumorales, la ausencia de áreas sólidas de tumor favorece el diagnóstico de CBA²⁹.

Pronóstico

Aunque no disponemos de grandes series, se acepta que el CBA tiene un mejor pronóstico que el resto de las neoplasias pulmonares al presentar un crecimiento relativamente lento y ser más a menudo resecable^{25,130}. El nódulo solitario tiene un 50 % de curación con cirugía^{68,131} en tanto que las formas difusas producen diseminación tumoral y son de mal pronóstico². El grado de diferenciación de la lesión no parece influir decisivamente, aunque las formas bien diferenciadas son más frecuentes en el grupo de las lesiones solitarias⁶². La pre-



sencia de diseminación aerógena es el aspecto histológico que más influye en la supervivencia⁹⁷ y así, los CBA mucoscretorios, que son los que más frecuentemente producen diseminación aerógena, suelen ser formas difusas y tienen peor pronóstico que las formas localizadas, que suelen corresponder a células no mucoscretoras y se asocian menos a diseminación aerógena^{77,97,132,133}. Delage et al, consideran que dentro de los CBA localizados se podría individualizar un grupo de tumores constituidos sólo por células de Clara a los que se les denominaría «Claromas», caracterizados por presentar un estadio local muy prolongado, una diseminación endoalveolar y/o metastática tardía y un buen pronóstico tras la cirugía⁶⁶.

Globalmente, el peor pronóstico corresponde a ancianos, cuando existe afectación de vías aéreas centrales, si se acompaña de disnea o hemoptisis y si hay afectación de ganglios linfáticos mediastínicos^{6,62}.

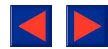
Tratamiento y supervivencia

La supervivencia a largo plazo depende del reconocimiento precoz de un nódulo periférico simple, cavidad o pequeño infiltrado preexistente²⁰. Desafortunadamente, la mayoría de los casos son ya inoperables en el momento de la admisión¹⁷. Para la lesión localizada o nodular, el tratamiento de elección es la lobectomía o la neumonectomía^{9,20}, aunque el tumor sea grande¹⁷, habiéndose comunicado malos resultados tras segmentectomía o tumorectomía⁶. La hipoxemia no debe ser considerada una contraindicación para la resección¹³⁴. La supervivencia a los cinco años es del 50 % o mayor tras cirugía, pero disminuye si existe afectación de ganglios hiliares⁸¹. Pueden aparecer nuevas lesiones 5-10 años tras la cirugía¹³⁴ y se han descrito casos que sobrevivieron varios años tras extirpárseles metástasis a distancia⁶².

El CBA es resistente a la quimio y a la radioterapia¹⁷, por lo que el tratamiento será sintomático en los pacientes inoperables^{9,17}. Para los casos de broncorrea intensa se han propuesto diversos tratamientos, siendo los resultados decepcionantes¹³⁴.

BIBLIOGRAFIA

- Liebow AA. Bronchio-alveolar carcinoma. *Adv Intern Med* 1960; 10:329-358.
- Edwards CW. Alveolar carcinoma: a review. *Thorax* 1984; 39:166-174.
- Bedrossian CWM, Weilbaecher DG, Bentinck DC, Greenberg SD. Ultrastructure of human bronchioloalveolar cell carcinoma. *Cancer* 1975; 36:1.399-1.413.
- Bennett DE, Sasser WF. Bronchiolar carcinoma: a valid clinicopathologic entity? A study of 30 cases. *Cancer* 1969; 24:876-887.
- World Health Organization. General principles of lung tumor typing. In: Kreyberg L. *Histological typing of lung tumors*. Geneva: WHO 1967; 13-28.
- Schraufnagel D, Peloquin A, Paré JAP, Wang NS. Differentiating bronchioloalveolar carcinoma from adenocarcinoma. *Am Rev Respir Dis* 1982; 125:74-79.
- Hill CA. Bronchioloalveolar carcinoma. A review. *Radiology* 1984; 150:15-20.
- Thomas JSJ, Tullet WM, Stack BHR. Bronchioloalveolar cell carcinoma: A 21-year retrospective study of cases at the Western Infirmary, Glasgow. *Br J Dis Chest* 1985; 79:132-140.
- Delarue NC, Anderson W, Sanders D, Starr J. Bronchiolo-alveolar carcinoma. A reappraisal after 24 years. *Cancer* 1972; 29:90-97.
- Malassez L. Examen histologique d'un cas de cancer encephaloide du poumon (epithelioma). *Arch Physiol Norm Pathol* 1876; 3:353-372.
- Musser JH. Primary cancer of the lung. *Trans Assoc Am Phys* 1903; 18:624-636.
- Lohlein M. Cystisch-papillarer Lungentumor. *Verhandl Deutsch Pathol Gesellsch* 1908; 12:111-115.
- Skorpil F. Beitrage zur Pathologie und Histologie des Alveolarepithelkrebses. *Frankfurt Ztsch Pathol* 1941; 55:347-363.
- 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.
- Swan LL. Pulmonary adenomatosis of man: a review of the literature and a report of nine cases. *Arch Pathol (Chicago)* 1949; 47:517-544.
- Edgerton R, Rao U, Takita H, Vincent RG. Bronchioloalveolar carcinoma. A clinical overview and bibliography. *Oncology* 1981; 38:269-273.
- 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.
- Sbambato M, Ballatore AP, Oddi G et al. Considerazioni anatomoistologiche sul carcinoma bronchiolo-alveolare. *Duedecim* 1985; 101:9-14.
- Watson WL, Farpour A. Terminal bronchiolar or alveolar cell cancer of the lung. Two hundred sixty-five cases. *Cancer* 1966; 19:776-780.
- Donaldson JC, Kaminsky DB, Elliott RC. Bronchiolar carcinoma. Report of 11 cases and review of the literature. *Cancer* 1978; 41:250-258.
- Donaldson JC, Stoop DR, Kaminsky DB. Bronchiolar carcinoma in a 20-year-old man. *Chest* 1977; 71:111-113.
- Case Records n° 4-1976. *N Eng J Med* 1976; 294:210-217.
- Beaumont F, Jansen HM, Elema JD, TenKate LP, Slutter HJ. Simultaneous occurrence of pulmonary interstitial fibrosis and alveolar cell carcinoma in one family. *Thorax* 1981; 36:252-258.
- Joishy SK, Cooper RA, Rowley PT. Alveolar cell carcinoma in identical twins. *Ann Intern Med* 1977; 87:447-450.
- Kress MB, Allan WB. Bronchioloalveolar tumours of the lung. *Bull Johns Hopkins Hosp* 1963; 112:115-142.
- Dermer BG. Origin of bronchioloalveolar carcinoma and peripheral bronchial adenocarcinoma. *Cancer* 1982; 49:881-887.
- Hewlett TH, Gómez AC, Aronstam EM, Steer A. Bronchiolar carcinoma of lung: review of 39 patients. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1964; 48:614-624.
- Beaver DL, Shapiro JL. A consideration of chronic pulmonary parenchymal inflammation and alveolar cell carcinoma with regard to a possible etiologic relationship. *Am J Med* 1956; 21:879-887.
- Case Records n° 38-1974. *N Engl J Med* 1974; 291:669-673.
- Kate P, Osei K, Chiemchanya S, Zatuchni J. Empyema due to *Salmonella typhimurium* with underlying alveolar cell carcinoma. *South Med J* 1984; 77:234-236.
- Prichard MG, Brown PJE, Sterrett GF. Bronchioloalveolar carcinoma arising in longstanding lung cysts. *Thorax* 1984; 39:545-549.
- Meyer EC, Liebow AA. Relationship of interstitial pneu-



- monia, honeycombing and atypical epithelial proliferation to cancer of the lung. *Cancer* 1965; 18:322-351.
33. Lesser M, Chang JC, Yoo OH, Roswit B. Bronchioloalveolar carcinoma arising in areas previously irradiated for Hodgkin's disease. *South Med J* 1983; 76:689-691.
 34. Spencer H, Reaburn C. Pulmonary (bronchiolar) adenomatosis. *J Pathol Bacteriol* 1956; 71:145-154.
 35. Fraire AE, Greenberg SD. Carcinoma and diffuse interstitial fibrosis of lung. *Cancer* 1973; 31:1.078-1.086.
 36. Vincent M, Boucand MH, Duvert B et al. Cancer alveolaire et fibrose pariéto-alveolaire localisée. *Rev Mal Respir* 1984; 1:289-293.
 37. Mikasa K, Katada H, Shirai F et al. Asbestos-related lung cancer. A case report and review of the literature. *Lung Cancer* 1982; 22:181-187.
 38. Demy NG, Adler H. Asbestosis and malignancy. *Am J Roentgenol* 1967; 100:597-602.
 39. Spain DM. The association of terminal bronchiolar carcinoma with chronic interstitial inflammation and fibrosis of the lungs. *Am Rev Tuberc* 1957; 76:559-567.
 40. Abrahamson L, O'Connor MH, Abrahamson ML. Bilateral alveolar lung carcinoma associated with injection of thorotrast. *Irish J Med Sc* 1950; 6:229-235.
 41. Dvorackova I. Aflatoxin inhalation and alveolar cell carcinoma. *Br Med J* 1976; 1:691.
 42. Kasper ML, Schoenfeld L, Strom RL, Theologides A. Hepatic angiosarcoma and bronchioloalveolar carcinoma induced by fowler's solution. *JAMA* 1984; 252:3.407-3.408.
 43. Clark WJ, Park JF, Palotay JL, Bair WJ. Plutonium inhalation studies: VII. Bronchioloalveolar carcinomas of the canine lung following plutonium particle inhalation. *Health Phys* 1966; 12:609.
 44. Wood EH. Unusual case of carcinoma of both lung associated with lipid pneumonia. *Radiology* 1943; 40:193-195.
 45. Maesen FPV, Lamers JH, Van Den Tweel JG. Bronchiolo-alveolar carcinoma after inhalation of vegetable oil through a tracheal cannula. *Eur J Respir Dis* 1985; 67:136-140.
 46. Felson B, Ralaisomay G. Carcinoma of the lung complicating lipid pneumonia. *AJR* 1983; 141:901-907.
 47. Torikata C, Ishiwazta K. Intranuclear tubular structures observed in the cells of an alveolar cell carcinoma of the lung. *Cancer* 1977; 40:1.194-1.201.
 48. Bonne V. Morphological resemblance of pulmonary adenomatosis (jaagsiekte) in sheep and certain cases of cancer of the lung in man. *Am J Cancer* 1939; 35:491-501.
 49. Heiman HI, Samuel E. Pulmonary adenomatosis: case report. *S Afr Med J* 1953; 29:934-935.
 50. Tellis CJ, Hooper RG, Beecher CR. Thin walled cavitary bronchiolar carcinoma (letter). *Chest* 1977; 71:239.
 51. Mays EE, Hawkins JA. Cavitary bronchiolar carcinoma with an intracavitary aspergilloma. *Am Rev Respir Dis* 1967; 95:1.056-1.060.
 52. Cremers S, Dutrieux MC, Dutrieux C. Bronchiolo-alveolar carcinoma in angio-immunoblastic lymphadenopathy. *Eur J Resp Dis* 1983; 64:222-228.
 53. Zatuchni J, Campbell W, Zarafonitis JD. Pulmonary fibrosis and terminal bronchiolar (alveolar cell) carcinoma in scleroderma. *Cancer* 1953; 6:1.147-1.158.
 54. Collins DH, Darke CS, Dodge OG. Scleroderma with honeycomb lungs and bronchiolar carcinoma. *J Pathol Bacteriol* 1958; 76:531-540.
 55. Montgomery RD, Stirling GA, Hamer NAJ. Bronchiolar carcinoma in progressive systemic sclerosis. *Lancet* 1964; 1:586-587.
 56. Pernod J, Sors C, Chambatte C, Bousquet C, Batime J. Sclerodermie et cancer du poumon de type dit alveolaire: a propos d'une observation anatomoclinique. *J Fr Med Chir Thorac* 1962; 16:515-535.
 57. Tomkin G. Systemic sclerosis associated with carcinoma of the lung. *Br J Dermatol* 1969; 81:213-216.
 58. Dunn D, Hertel B, Norwood W, Nicoloff DM. Bronchioloalveolar cell carcinoma of the lung: a clinicopathological study. *Ann Thorac Surg* 1978; 26:241-249.
 59. Shapiro R, Wilson GL, Yesner R, Shuman H. A useful roentgen sign in the diagnosis of localized bronchioloalveolar carcinoma. *Ann J Roentgenol* 1972; 114:516-524.
 60. McNamara JJ, Kingsley WB, Paulson DL, Arndt JH, Sallinas-Izaquirre SF, Urschel HC. Alveolar cell (bronchiolar) carcinoma of the lung. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1969; 57:648-656.
 61. Berkheiser SW. Carcinoma in situ of the lung of peripheral (bronchiolar) origin. *Amer J Clin Path* 1966; 46:315-321.
 62. Marcq M, Galy P. Bronchioloalveolar carcinoma: clinicopathologic relationships, natural history and prognosis in 29 cases. *Am Rev Respir Dis* 1973; 107:621-629.
 63. Fraser RG, Paré JAP. *Diagnóstico de las enfermedades del tórax*. Barcelona, 2.ª ed. Salvat 1981; 1.140-1.145.
 64. 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.
 65. Spiro SG, López-Vidriero MT, Charman J, Das I, Reid L. Bronchorrhoea in a case of alveolar cell carcinoma. *J Clin Pathol* 1975; 28:60-65.
 66. Delage J, Molina CL, Kantelip B. Le cancer bronchiolo-alveolaire et la cellule de Clara. *Rev Mal Resp* 1984; 1:205-206.
 67. Storey CF, Knudtson KP, Lawrence BJ. Bronchiolar (alveolar cell) carcinoma of the lung. *J Thorac Surg* 1953; 26:331-406.
 68. Marzano MJ, Deschler T, Mintzer RA. Alveolar cell carcinoma. *Chest* 1984; 86:123-128.
 69. Fishman HC, Danon J, Koop N, Langston HT, Sharp JT. Massive intrapulmonary venoarterial shunting in alveolar cell carcinoma. A case report. *Am Rev Respir Dis* 1974; 109:124-128.
 70. Bell JW, Knudtson KP. Observations on the natural history of bronchioloalveolar carcinoma. Experience with twenty-one cases. *Am Rev Respir Dis* 1961; 83:660-667.
 71. Jackman RJ, Good CA, Clagett OT, Woolner LB. Survival rates in peripheral bronchogenic carcinoma up to four centimeters in diameter presenting as solitary pulmonary nodules. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1969; 57:1-8.
 72. Sors C, Chomette G, Lancelin B, Broncheriou C, Kiger JP, Auriol M. Les carcinomes bronchioalveolaires primitifs. Etude anatomo-clinique a propos de 7 cas. *Ann Med Interne* 1970; 121:163-169.
 73. Martín PC, Sarma DP. Amylase-producing lung tumor. *J Surg Oncol* 1982; 21:30-32.
 74. Asamson JS, Senior RM, Merrill T. Alveolar cell carcinoma. An electron microscopic study. *Am Rev Respir Dis* 1969; 100:550-557.
 75. Sarlin RF, Schillaci RF, Georges TN, Wilcox JR. Focal increased lung perfusion and intrapulmonary veno-arterial shunting in bronchiolo-alveolar cell carcinoma. *Am J Med* 1980; 68:618-623.
 76. Dyer NH, Hughes DTD, Thompson JMA. Bronchiolar carcinoma: a case report with pulmonary function studies. *Thorax* 1967; 22:260-264.
 77. Delage J, Molina CL, Petit M, Kantelip B. Apport de l'ultrastructure au diagnostic des cancers bronchiolo-alveolaires. *Rev Mal Resp* 1984; 1:221-225.
 78. Olsen AM, Woolner LB, Miller WE, Clagett OT. Alveolar cell carcinoma of the lung: a case presentation at the weekly thoracic conference at the Mayo Clinic. *Chest* 1970; 57:558-566.
 79. Greenberg SD, Smith MN, Spjut HJ. Bronchiolo-alveolar carcinoma. Cell of origin. *Am J Clin Pathol* 1975; 63:153-167.
 80. Good CA, MacDonald JR, Clagett OT, Griffith ER. Alveolar cell tumours of the lung. *Am J Roentgenol* 1950; 64:1-12.
 81. Miller WT, Husted J, Freiman D, Atkinson B, Pietra GG. Bronchiolo-alveolar carcinoma: two clinical entities with one pathologic diagnosis. *Am J Roentgenol* 1978; 130:905-912.
 82. Chan K-W, Gibbs AR, Lo WS, Newman GR. Benign sclerosing pneumocytoma of lung (sclerosing haemangioma). *Thorax* 1982; 37:404-412.
 83. Worner DC. Cavitary bronchiolar alveolar carcinoma. A case report. *Am Rev Respir Dis* 1969; 99:773-776.



84. Overholt RH, Meissner WA, Delmonico JE. Favorable bronchiolar carcinoma. *Dis Chest* 1955; 27:403-413.
85. Fitzpatrick HF, Miller RE, Edgar MS, Begg CF. Bronchiolar carcinoma of the lung. A review of 33 patients. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1961; 42:310-326.
86. Hawkins JA, Hansen JE, Howbert J. A clinical study of bronchiolar carcinoma: a clue to unicentricity or multicentricity. *Am Rev Respir Dis* 1963; 88:1-5.
87. Munnell ER, Lawson RC, Keller DF. Solitary bronchiolar (alveolar cell) carcinoma of the lung. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1966; 52:261-270.
88. Nash G, Langlais PC, Greenwaed KA. Alveolar cell carcinoma: does it exist? *Cancer* 1972; 29:322-326.
89. Storey CF. Bronchiolar carcinoma (alveolar cell tumor-pulmonary adenomatosis). *Am J Surg* 1955; 89:515-525.
90. Berkmen YM. The many facets of alveolar-cell carcinoma of the lung. *Radiology* 1969; 92:792-798.
91. Shin MS, Bailey WC. Alveolar cell carcinoma: diagnostic pitfalls in evaluating the chest roentgenogram. *South Med J* 1985; 78:193-195.
92. Metzger RA, Mulhern CB, Arger PH, Coleman BG, Epstein DM, Gefter WB. CT differentiation of solitary from diffuse bronchiolo-alveolar carcinoma. *J Comput Assisted Tomography* 1981; 5:830-833.
93. Vidal JJ, González MT, Becker W, Martín L, Rodríguez JL. Carcinoma bronquioloalveolar (carcinoma de células alveolares A). Un estudio radiológico. *Radiología (Madrid)* 1980; 22:191-198.
94. Vega A, López-Calderón M, Calabia A, Pagola MA, González A. Carcinoma broncoalveolar. A propósito de 17 casos. *Radiología (Madrid)* 1982; 24:99-106.
95. Epstein DM, Gefter WB, Miller WT. Lobar bronchiolo-alveolar cell carcinoma. *AJR* 1982; 139:463-468.
96. Rigler LG. A new roentgen sign of malignancy in the solitary pulmonary nodule. *JAMA* 1955; 157:907.
97. Clayton F. Bronchioloalveolar carcinomas. Cell types, patterns of growth and prognostic correlates. *Cancer* 1986; 57:1.555-1.564.
98. Ohba S, Takashima T, Hamada SI, Kitagawa M. Multiple cystic cavitory alveolar cell carcinoma. *Radiology* 1972; 104:65-66.
99. Imai S, Sekigana S, Yamamoto H et al. Bronchioloalveolar adenocarcinoma with multiple cysts. *Acta Pathol Jpn* 1982; 32:677-682.
100. Tao LC, Weisbrod GL, Pearson FG, Sanders DE, Donat EE, Filipetto L. Cytologic diagnosis of bronchioloalveolar carcinoma by fine-needle aspiration biopsy. *Cancer* 1986; 57:1.565-1.570.
101. Griffith ER, MacDonald JR, Clagett OT. Alveolar cell tumors of the lung. *J Thorac Surg* 1950; 20:949-960.
102. Espinoza CG, Balis JU, Saba SR, Paciga JE, Shelley SA. Ultrastructural and immunohistochemical studies of bronchiolo-alveolar carcinoma. *Cancer* 1984; 54:2.182-2.189.
103. Lamy P, Canet B, Lamaze R, Blanchard IP, Martinet Y. Le cancer alveolaire. *Poumon Coeur* 1980; 36:97-101.
104. Palmer KC, Snider GL, Hayes JA. Cellular proliferation induced in the lung by cadmium aerosol. *Am Rev Respir Dis* 1975; 112:173-179.
105. Kuhn C. Fine structure of bronchiolar-alveolar cell carcinoma. *Cancer* 1972; 30:1.107-1.118.
106. Singh G, Katyal SL, Torikata C. Carcinoma of type II pneumocytes: immunodiagnosis of a subtype of bronchiolo-alveolar carcinomas. *Am J Pathol* 1981; 102:195-208.
107. Nakamura M, Itoh K, Honda Y et al. A case of bronchiolo-alveolar carcinoma. Ultrastructural and lipid-biochemical studies. *Cancer* 1983; 52:861-867.
108. Morningstar WA, Hassan MO. Bronchioloalveolar carcinoma with nodal metastases. An ultrastructural study. *Am J Surg Pathol* 1979; 3:273-278.
109. Ogata T, Endo K. Clara cell granules of peripheral cancers. *Cancer* 1984; 54:1.635-1.644.
110. Reiznik-Schuller H. Ultrastructural alterations of nonciliated cells after nitrosamine treatment and their significance for pulmonary carcinogenesis. *Am J Pathol* 1976; 85:549-554.
111. Geller SA, Tokar C. Pulmonary adenomatosis and peripheral adenocarcinoma of the lung. An ultrastructural demonstration of common morphologic features. *Arch Pathol* 1969; 88:148-154.
112. Geller SA, Gordon RE. Peripheral spindle-cell carcinoma of the lung with type II pneumocyte features. An ultrastructural study with comments on possible histogenesis. *Am J Surg Pathol* 1984; 8:145-150.
113. Dail DH, Liebow AA. Intravascular bronchioloalveolar tumor (abstract). *Am J Pathol* 1975; 78:6a.
114. Teo SK, Chiang SC, Tan KK. Intravascular bronchiolo-alveolar tumor. A 20-year survival. *Med J Aust* 1985; 142:220-222.
115. Taguchi T, Tsuji K, Matsuo K et al. Intravascular bronchioloalveolar tumor. Report of an autopsy case and a review of literature. *Acta Pathol Jpn* 1985; 35:631-642.
116. Kimula Y. A histochemical and ultrastructural study of adenocarcinoma of the lung. *Am J Surg Pathol* 1978; 2:253-264.
117. Wolinsky H, Lin A, Williams MH. Lung perfusion in bronchioloalveolar carcinoma of the lung. *Am J Surg Pathol* 1978; 2:253-264.
118. Hukill PB, Stern H. Adenocarcinoma of the lung: histological factors affecting prognosis. A study of 38 patients with resection and 5-year follow-up. *Cancer* 1962; 15:504-514.
119. Banzet ML, Greffier J, Carbillet JP et al. Le cancer bronchiolo-alveolaire a propos de 8 observations personnelles. *Ann Med Nancy Est* 1979; 18:477-484.
120. Sestini P, Rottoli L, Gotti G, Miracco C, Luzi P. Bronchoalveolar lavage diagnosis of bronchiolo-alveolar carcinoma. *Eur J Resp Dis* 1985; 66:55-58.
121. Springmeyer SC, Hackman R, Carlson JJ, McClellan JE. Bronchiolo-alveolar cell carcinoma diagnosed by bronchoalveolar lavage. *Chest* 1983; 83:278-279.
122. Tao LC, Delarue NC, Sanders D, Weisbrod G. Bronchioloalveolar carcinoma: a correlative clinical and cytologic study. *Cancer* 1978; 42:2.759-2.767.
123. Bronz G, Dubach HU, Gerulanos S et al. Das Bronchioloalveolarzellkarzinom. *Helv Chir Acta* 1979; 46:141-152.
124. Spriggs AI, Cole M, Dunnill MS. Alveolar cell carcinoma: a problem in sputum cytodiagnosis. *J Clin Pathol* 1982; 35:1.370-1.379.
125. Steinmann G, Greul W. Factors in the cytological diagnosis of alveolar cell carcinoma. *J Cancer Res Clin Oncol* 1980; 98:203-211.
126. Gupta RK. Value of cytology in the differential diagnosis of alveolar cell carcinoma from bronchogenic adenocarcinoma. *Acta Cytol* 1981; 25:255-258.
127. Greul W, Steinmann G. Neue Gesichtspunkte zur zytologischen Diagnose und zur Klinik des Alveolarzellkarzinoms. *Prax Klin Pneumol* 1979; 33:1.054-1.059.
128. Rosenblatt MB, Lisa JR, Collier F. Primary and metastatic bronchiolo-alveolar carcinoma. *Dis Chest* 1967; 52:147-152.
129. Hanna W, Kahn HJ. The ultrastructure of metastatic adenocarcinoma in serous fluids. An aid in identification of the primary site of the neoplasm. *Acta Cytol* 1985; 29:202-210.
130. Watson WL, Schottenfeld D. Survival in cancer of the bronchus and lung, 1949-1962: comparison of men and women patients. *Dis Chest* 1968; 53:65-72.
131. Spreafico G, Bortolin L, Occhipinti R et al. Il carcinoma bronchiolo-alveolare. Considerazioni su 36 casi sottoposti ad intervento chirurgico. *Minerva Chir* 1982; 37:541-545.
132. Manning JT, Spjut HJ, Tschen JA. Bronchioloalveolar carcinoma: the significance of two histopathologic types. *Cancer* 1984; 54:525-534.
133. Herrera GA, Bruce C, Pinto H. Ultrastructural subtypes of pulmonary adenocarcinoma. A correlation with patient survival. *Chest* 1983; 84:581-586.
134. Munnell ER, Dilling E, Grantham RN, Harkey MR, Mohr JA. Reappraisal of solitary bronchiolar (alveolar cell) carcinoma of the lung. *Ann Thorac Surg* 1978; 25:289-297.