

ARTÍCULO ORIGINAL

TUMORES CARCINOIDES BRONCOPULMONARES

Hugo Esteva* MAAC FCCP, Tomás G. Núñez** MAAC FCCP, Carlos A. Cejas** MAAC,
Tamara Portas** MAAC, José L. Alsinet*** MAAC

RESUMEN

Antecedentes: Los tumores carcinoides broncopulmonares son infrecuentes, aunque por el diagnóstico con inmunohistoquímica su incidencia ha aumentado. Desde 1999 se establecieron criterios para distinguir entre típicos y atípicos. Algunos carcinoides producen síndromes neuroendócrinos.

Objetivo: Revisar nuestra experiencia en el tratamiento de los tumores carcinoides broncopulmonares.

Lugar de aplicación: División de Cirugía Torácica, Hospital de Clínicas, UBA.

Diseño: Retrospectivo observacional.

Población: Pacientes operados con diagnóstico de tumor carcinóide pulmonar.

Método: Se revisaron historias clínicas de 41 enfermos operados entre 1984 y 2009 con diagnóstico histopatológico confirmado de tumor carcinóide. Todos se evaluaron y estadiaron de la forma habitual para cáncer del pulmón. Los enfermos con síndrome de Cushing ectópico fueron derivados por endocrinólogos y se realizó centellograma con 111 In-DPTA octreotide.

Medidas de evaluación: morbimortalidad operatoria, supervivencia a 5 años, evolución del síndrome neuroendócrino.

Resultados: Fueron operados 41 enfermos (22 hombres y 19 mujeres) de entre 13 y 76 años. Treinta casos fueron carcinoides típicos, 5 atípicos y 6 no clasificados. Dieciocho presentaron tumores centrales y 23 periféricos, de acuerdo con la fibrobroncoscopia preoperatoria. Seis enfermos se presentaron con síndrome de Cushing ectópico. Se realizó resección endoscópica preoperatoria en 6 casos. En el seguimiento alejado fallecieron 2 que presentaron tumores atípicos, el resto continúa vivo.

Conclusiones: Las resecciones pulmonares en tumores carcinoides periféricos deben ser equivalentes a aquellas realizadas en el resto de los carcinomas. En los tumores centrales se pueden realizar cirugías conservadoras siempre y cuando el margen de resección sea adecuado. La resección endoscópica es insuficiente como único tratamiento.

Palabras clave: pulmón - carcinóide - cirugía

ABSTRACT

Background: Although bronchopulmonary carcinoid tumors are infrequent, their incidence has increased since the use of immunohistochemistry to improve diagnosis. In 1999, criteria to distinguish typical from atypical were established, with prognostic correlation. Lung carcinoids may produce neuroendocrine syndromes.

Objective: To review our experience in bronchopulmonary carcinoids treatment.

Setting: Thoracic Surgery Division, Hospital de Clínicas, UBA.

Design: Retrospective, observational.

Population: Patients with confirmed bronchopulmonary carcinoid after resection.

Method: Review of clinical records of 41 patients operated between 1984 and 2009 with histopathological diagnosis. All patients were staged in the way used for cases with suspected or confirmed diagnosis of lung cancer. Those with Cushing syndrome were referred by endocrinologists and 111 In-DPTA octreotide scan was performed.

Outcome measures: Operative morbimortality, 5-year survival, neuroendocrine syndrome improvement.

Results: Forty-one patients with ages between 13 and 76 years-old (22 men, 19 women) were operated during the study period. Thirty cases were classified as typical carcinoids after histopathology, 5 as atypical, 6 couldn't be classified. After preoperative fiberbronchoscopy, 18 patients had central and 23 peripheral tumors. Six patients showed Cushing syndrome. Endoscopic resection of central tumors was performed preoperatively in 6 cases. Long term follow-up resulted in 2 deaths among patients with atypical tumors. The remainders were still alive and disease-free at the end of this study.

Conclusions: Pulmonary resections in peripheral carcinoids must be equivalent to those performed in any other carcinomas. Conservative surgery could be done in central located lesions providing that adequate resection margin can be ascertained. Exclusive endoscopic resection is insufficient.

Palabras clave: lung - carcinoid - surgery

Rev. Argent. Cirug., 2011; 100 (5-6): 109-113

Recibido el 09 de mayo de 2011. Aceptado el 06 de diciembre de 2011.

*Jefe de la División Cirugía Torácica, Hospital de Clínicas, UBA.

**Médico de Planta, División Cirugía Torácica, Hospital de Clínicas, UBA.

***Residente, División Cirugía Torácica, Hospital de Clínicas, UBA.

INTRODUCCIÓN

Los tumores carcinoides broncopulmonares son poco frecuentes. Representan aproximadamente del 2 al 5% de los tumores malignos del pulmón⁸ y el 25% de todos los carcinoides¹². Sin embargo, en EE.UU. se ha notado un aumento inexplicable de su incidencia anual en los últimos 30 años^{9, 17}, quizás debido al creciente uso de la inmunohistoquímica que hace más preciso su diagnóstico⁸. Son considerados neoplasias de bajo grado de malignidad originadas en el sistema de células neuroendócrinas.

En 1999, la Organización Mundial de la Salud propuso la clasificación de los tumores carcinoides del pulmón en dos grupos: típicos y atípicos. Los carcinoides típicos representan aproximadamente el 90% del total¹⁷ y se caracterizan por presentar menos de 2 mitosis por campo de alto poder (high power field-HPF, 2 mm²), sin evidencia de necrosis; los atípicos se identifican histológicamente por su alta actividad mitótica (2-10 mitosis cada 2 HPF), su pleomorfismo nuclear y desorganización y por la presencia de necrosis^{1, 2, 19}. A pesar de que predominan en la quinta y sexta década de la vida, pueden ocurrir a cualquier edad y de hecho representan el tumor de pulmón más frecuente en niños.

Comparados con otras neoplasias malignas, los tumores carcinoides tienen un alto porcentaje de reseccabilidad y mejor pronóstico. Aproximadamente en un 55% de los casos su localización es endobronquial; dan metástasis linfáticas en un 10%¹⁸.

La asociación de tumores carcinoides broncopulmonares con síndromes neuroendócrinos no es habitual (< 2%)¹¹.

Presentamos un estudio retrospectivo de 41 enfermos operados por carcinoides broncopulmonares.

MATERIAL Y MÉTODO

Entre julio de 1984 y diciembre de 2009 se realizaron en nuestra División 435 resecciones pulmonares por cáncer del pulmón. En 41 casos se diagnosticó tumor carcinóide. Se presenta un estudio retrospectivo observacional de la historia clínica correspondiente.

Todos los casos fueron evaluados de la forma habitual para enfermos con diagnóstico o sospecha de neoplasia pulmonar. Se estadificaron mediante tomografía axial computarizada (TAC) de tórax y abdomen superior con contraste, centellograma óseo total y exámenes generales de laboratorio.

Hasta 2008 se realizó TAC de cerebro, y luego resonancia magnética nuclear. Los tumores fueron clasificados en centrales o periféricos de acuerdo con la broncofibroscopia preoperatoria que se realizó a todos los enfermos. La evaluación funcional respiratoria se llevó a cabo con espirometría, curva de flujo-volumen y, según el caso, otras pruebas (DLCO, volúmenes pulmonares, etc.).

Los enfermos con síndrome de Cushing ectópico fueron evaluados por la División Endocrinología del Hospital mediante pruebas de estímulo con desmopresina y centellograma corporal total con 111 In-DPTA octreotide, que localizó el tumor en todos los casos^{13, 16}.

Los datos analizados incluyeron: edad, sexo, hábito tabáquico, antecedentes personales, presentación clínica, presencia o no de síndromes neuroendócrinos, localización (central o periférica), estadificación prequirúrgica, realización de procedimientos endoscópicos prequirúrgicos, compromiso ganglionar, subtipo histológico, técnica quirúrgica utilizada, complicaciones posoperatorias y supervivencia.

Las técnicas quirúrgicas utilizadas fueron las habituales para la resección de tumores de pulmón: lobectomía en caso de lesiones periféricas (resección atípica en caso de mala función respiratoria), neumonectomía o resección en manguito y/o broncoplastia en tumores centrales de acuerdo con los hallazgos endoscópicos, operatorios y/o el margen determinado por congelación. En todos los casos se realizó muestreo ganglionar mediastinal con biopsia intraoperatoria. En los enfermos que lo requirieron llevamos a cabo una videobroncoscopia rígida y resección endoscópica, a fin de mejorar la condición preoperatoria y evaluar con más precisión la vía aérea para determinar los márgenes de resección, según publicáramos oportunamente⁵.

RESULTADO

Sobre un total de 435 resecciones pulmonares por cáncer del pulmón efectuadas en el período de estudio, 41 (9.4%) fueron diagnosticados como tumor carcinóide por la anatomía patológica. De estos 41 enfermos, 22 eran hombres y 19 mujeres (el 54% y el 46% respectivamente). El rango de edades fue de 13 a 76, con un promedio de 45 años. La distribución por edades se muestra en el Gráfico 1; señala una mayor incidencia en el grupo etario menor de 50 años (25 casos). El 24% de los pacientes (n = 10) era tabaquista. Un enfermo tenía antecedentes de cáncer tiroideo, que podría corresponder a un síndrome de neoplasia endócrina múltiple tipo I¹⁵.

La forma de presentación más frecuente fue la hemóptisis (22%, n = 9). Dos enfermos sufrieron neumonías a repetición en el mismo lóbulo (5%), uno presentó neumotórax, y en 23 pacientes (56%) el tumor fue un hallazgo durante un control clínico. En 6 casos (15%) la presencia del tumor se asoció a síndrome de Cushing ectópico.

A todos los pacientes se les practicó una fibrobroncoscopia preoperatoria que reveló 18 lesiones endobronquiales (44%). Los 23 casos restantes (56%) fueron tumores periféricos. La localización de las lesiones se representa en la Fig. 1.

Debido a las características endoscópicas de la lesión o a la forma de presentación clínica altamente sospechosa, la presunción diagnóstica de tumor carcinoide broncopulmonar se sugirió en 24 casos (58%). El diagnóstico histológico prequirúrgico fue llevado a cabo en el 51% de los enfermos (n = 21), mediante biopsia endoscópica.

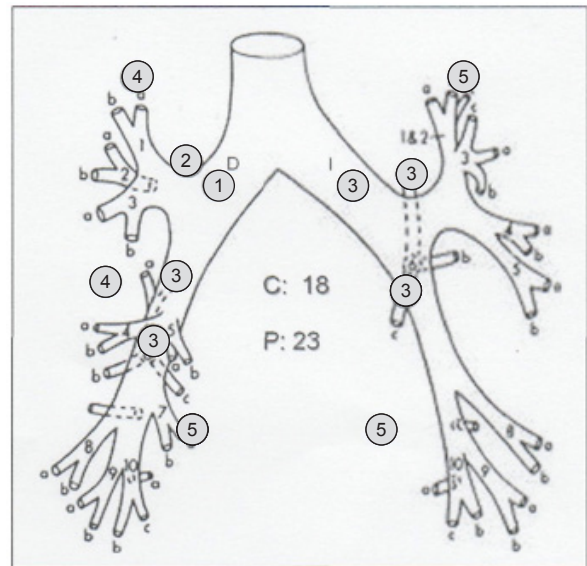


FIGURA 1

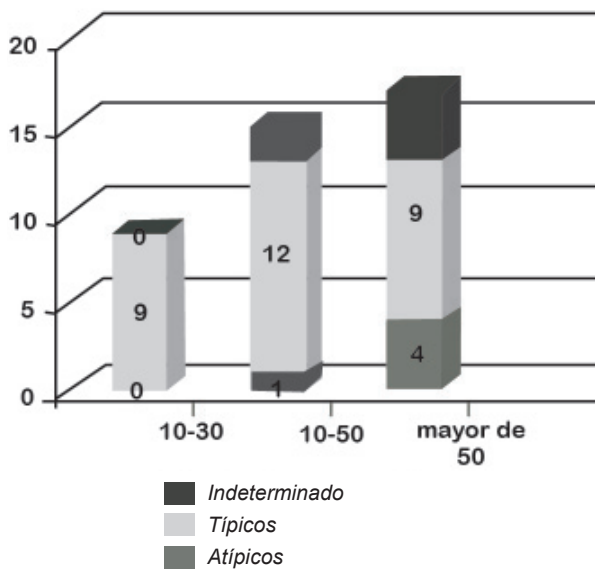


GRÁFICO 1
Distribución por edades

En 30 pacientes (75%) la histopatología fue de carcinoide típico y en 5 (12.2%) de carcinoide atípico. Los 6 tumores restantes no fueron caracterizados debido a que se operaron antes de publicarse la nueva clasificación y no fue posible realizar la revisión histológica. En 6 casos se hallaron metástasis ganglionares (14.6%), 5 de ellos fueron N1 y otro N2. La diseminación ganglionar fue más frecuente en el grupo de carcinoides típicos (todos los N1). En 7 de los 8 enfermos con tumores centrales cuya anatomía patológica se pudo revisar, el tumor se extendía fuera de los límites de la pared bronquial. Diecinueve pacientes (46%) fueron

clasificados como estadio Ia, 15 (36%) como estadio Ib, 3 como estadio IIa (7%), 3 como Ib y 1 como estadio IIIa. Ningún caso fue sometido a tratamiento adyuvante ya que hasta este momento no hay evidencia que demuestre beneficios sobre la supervivencia.

Hubo 8 enfermos (19.5%) que desarrollaron complicaciones en el posoperatorio. Pérdida aérea prolongada 2, fibrilación auricular de alta respuesta 2, tromboembolismo pulmonar (TEP) 1, infección de herida quirúrgica 1, hemóptisis por granuloma en la anastomosis bronquial 1. Falleció un solo enfermo en el posoperatorio inmediato (3.7%) debido a TEP.

Se evaluó el seguimiento de 38 pacientes durante un mínimo de dos meses y un máximo de 115 (promedio 37). Fue imposible documentar el seguimiento posoperatorio de 2 pacientes operados antes de 1988. Dos pacientes fallecieron por metástasis a los 6 y 13 meses de la cirugía. El estadio posoperatorio fue IB y IIIA respectivamente, ambos con diagnóstico de carcinoide atípico. Los demás enfermos se hallan vivos al momento de finalizar este trabajo. Un enfermo con síndrome de Cushing presentó recidiva del mismo sin recurrencia del tumor pulmonar y fue sometido a adrenalectomía bilateral.

DISCUSIÓN

Si bien los tumores carcinoides tienen una incidencia aproximada del 2 al 5%, en nuestra serie informamos una significativamente mayor que alcanza el 8%. Asimismo, aunque algunas series informan una relación hombre/mujer de 1/23, no encontramos esta diferencia.

Llama la atención la mayor cantidad de pacientes no fumadores (55.5%). Del grupo de los fumadores el 42.8% presentaba carcinoides típicos, contrariamente a lo sugerido por Fink et al.⁷ y otras series, que indican una posible asociación entre carcinoides atípicos y tabaco.

Las características de las lesiones centrales halladas en la broncofibroscopia preoperatoria hicieron sospechar el diagnóstico de carcinoides bronquial en la totalidad de los casos, y esto fue confirmado por biopsia en el 37.5%. En el resto de los enfermos no se realizó biopsia debido al riesgo de sangrado de la lesión. Otras series afirman que las biopsias endoscópicas son bastante seguras, llegando a tener una tasa de rendimiento diagnóstico de hasta el 80%¹⁴.

La asociación entre carcinoides pulmonares y síndrome de Cushing ha sido denominada en el pasado como síndrome de ACTH ectópica o síndrome de Cushing causado por tumores no endócrinos.

Además de la ACTH, estos tumores pueden secretar numerosas hormonas biológicamente activas. La verdadera incidencia de carcinoides pulmonares relacionada con síndrome de Cushing no es bien conocida. La comunicada en esta serie (14.8%) supera a la de Limper et al¹¹ de 3.3%.

La presencia del tumor fue un hallazgo en 5 casos (18%), porcentaje menor al informado por Cardillo et al. y Filosso et al. en series con mayor número de pacientes^{4,6}.

Cardillo et al. observaron que el 19.6% de los pacientes con tumores carcinoides tenía compromiso ganglionar, y este porcentaje se elevaba a 42.8% cuando se trataba de carcinoides atípicos. En otros estudios el compromiso linfático se observó en el 15%¹⁸. En nuestra serie encontramos metástasis ganglionares en el 11% de los casos y metástasis a distancia en 7.4% similar a lo informado por Iglesias¹⁰ sobre un total de 62 casos.

La resección pulmonar más frecuente fue la lobectomía. Se reservó la neumonectomía para los casos en que la resección con conservación de parénquima no fuera posible. En 2 casos se resecó con éxito el tumor bronquial preservando en su totalidad el parénquima pulmonar.

La resección endoscópica de los tumores endobronquiales que producían atelectasia o neumonía posobstructiva fue realizada en 6 casos, con buenos resultados como procedimiento previo a la cirugía para mejorar el estado del parénquima subyacente y posibilitar su conservación⁵. No hubo persistencia de lesión ni recidiva local entre ellas.

En conclusión los tumores carcinoides broncopulmonares son neoplasias malignas poco frecuentes con buen pronóstico a largo plazo luego de la resección quirúrgica.

La cirugía debe ser el tratamiento de elección siempre que sea posible. La reopermeabilización endoscópica constituye una alternativa válida como paso previo a la cirugía con conservación de parénquima en los tumores centrales, ya que permite evaluar adecuadamente los márgenes de resección.

El tipo de resección pulmonar en tumores carcinoides periféricos debe ser equivalente al realizado en el resto de los carcinomas; sin embargo, en los tumores centrales se pueden realizar cirugías conservadoras siempre y cuando el margen de resección sea adecuado.

Consideramos que se puede prescindir de la biopsia preoperatoria cuando existe alta sospecha diagnóstica clínica, radiológica y/o endoscópica.

Finalmente, debido a que aún las lesiones típicas tienen potencial maligno e incluso la posibilidad de producir metástasis ganglionares (en esta serie el 14.6%) y a su frecuente extensión extraluminar, creemos que la resección endoscópica como único tratamiento²⁰ resulta insuficiente.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Beasley MB, Brambilla E, Travis WD. *The 2004 WorldHealth Organization classification of lung tumors*. Semin Roentgenol. 2005; 40: 90-97.
2. Beasley MB, Thunnissen FB, Brambilla E, et al. *Pulmonary atypical carcinoid: predictors of survival in 106 cases*. Hum Pathol. 2000; 31: 1255-1265.
3. Brandolino M., Caruso E., Vassallo B., Pomi J., Pérez P. Campo A. Beveraggi E. *Tumor carcinoides de pulmón*. Rev Argent Cirug.1993; 65: 172-180.
4. Cardillo C, Sera F, Di Martino M, Graziano P, Giunti R, Carbone L, Facciolo F. *Bronchial carcinoid tumors: Nodal status and long-term survival after resection*. Ann Thorac Surg 2004;77: 1781-1785.
5. Esteva H, Cejas C, Núñez T., Ortiz Nareto A, Duré R, Portas T. *Resección endoscópica seguida de cirugía conservadora en tumores carcinoides pulmonares centrales*. Rev Argent Cirug 2008; 94: 209-213.
6. Filosso PL, Ruffini E, Oliaro A, et al. *Longterm survival of atypical bronchial carcinoids with liver metastases, treated with octreotide*. Eur J Cardiothorac Surg. 2002; 21: 913-917.
7. Fink G, Krelbaum T, Yellin A, et al. *Pulmonary carcinoid: presentation, diagnosis, and outcome in 142 cases in Israel and review of 640 cases from the literature*. Chest 2001; 119:1647-1651.
8. Ginsberg RJ. *Carcinoid tumors*. En Shields TW, Lo Cicero J, Ponn RB, eds. *General Thoracic Surgery, 5th ed.* Philadelphia:Lippincott, Williams & Wilkins, 2000, pp 1493-1504.

9. Gustafsson BI, Kidd M, Chan A, Malfertheiner MV, Modlin IM. *Bronchopulmonary neuroendocrine tumors*. *Cáncer* 2008;113(1): 5-21.
10. Iglesias M, Belda J, Baldó X, Gimferrer JM, Catalán M, Rubio M, Serra M. *Bronchial carcinoid tumor: a retrospective analysis of 62 surgically treated cases*. *Arch Bronconeumol*. 2004 May; 40(5): 218-221.
11. Limper AH, Carpenter PC, Scheithauer B, et al. *The Cushing syndrome induced by bronchial carcinoid tumors*. *Ann Intern Med*. 1992; 117: 209-214.
12. Modlin IM, Lye KD, Kidd M. *A 5-decade analysis of 13,715 carcinoid tumors*. *Cáncer*. 2003; 97: 934-959.
13. Reisinger I, Bohuslavitzki KH, Brenner W, et al. *Somatostatin receptor scintigraphy in small cell lung cancer: results of a multicenter study*. *J Nucl Med*. 1998; 39: 224-227.
14. Rosenberg M, Patané A, Olmedo G, Roleri JC, Rojas O, Abdala O, Rodríguez C. *Tumores carcinoides de pulmón: diagnóstico, tratamiento y factores pronósticos*. *Rev Argent Cirug*. 2007; 92: 44-54.
15. Sachithanandan N, Harle RA, Burgess JR. *Bronchopulmonary carcinoid in multiple endocrine neoplasia type 1*. *Cáncer*. 2005;103: 509-515.
16. Shi W, Johnston CF, Buchanan KD, Ferguson WR, Laird JD, Crothers JG, McIlrath EM. *Localization of neuroendocrine tumours with [111 In]DTPA-octreotide scintigraphy (Octreoscan): a comparative study with CT and MR imaging*. *QJM*. 1998 Apr; 91 (4): 295-301.
17. The US National Cancer Institute. *Surveillance Epidemiology and End Results (SEER) data base, 1973-2004*, <http://seer.cancer.gov/2007>.
18. Thomas CF Jr, Tazelaar HD, Jett JR. *Typical and atypical pulmonary carcinoids: outcome in patients presenting with regional lymph node involvement*. *Chest* 2001; 119; 1143-1150.
19. Travis WD, Rush W, Flieder DB, et al. *Survival analysis of 200 pulmonary neuroendocrine tumors with clarification of criteria for atypical carcinoid and its separation from typical carcinoid*. *Am J Surg Pathol*. 1998; 22: 934-944.
20. van Boxem TJ, Venmans BJ, van Mourik JC, et al. *Bronchoscopic treatment of intraluminal typical carcinoid: a pilot study*. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1998; 116:402-406.