

1
2ej 11231



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

DIVISION DE ESTUDIOS SUPERIORES
FACULTAD DE MEDICINA

Curso de Especialización en Neumología
Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias

INCIDENCIA DE TUMORES CARCINOIDES BRONQUIALES EN EL INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES RESPIRATORIAS

Amop

TESIS DE POSTGRADO

QUE PRESENTA:

DR. JOSE ANTONIO ABURTO SALOMON

PARA OBTENER EL GRADO DE:

ESPECIALISTA EN NEUMOLOGIA

FALLA DE ORIGEN



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

INDICE

	Página
I. INTRODUCCION	1
II. ANTECEDENTES	3
III. GENERALIDADES	7
IV. OBJETIVOS	31
V. MATERIAL Y METODOS	32
VI. RESULTADOS	33
VII. DISCUSION	35
VIII. CASO CLINICO-QUIRURGICO	36
IX. BIBLIOGRAFIA	43

INTRODUCCION

Los tumores carcinoides bronquiales representan menos del 5% de todos los tumores pulmonares. Sin embargo, dentro de la clasificación de las neoplasias neuroendócrinas (NE) de Warren y Gould¹ ocupan el primer lugar, seguidos en frecuencia por los carcinomas NE bien diferenciado, NE de células intermedias y finalmente el carcinoma de células pequeñas. El carcinóide anteriormente estaba comprendido dentro de un grupo heterogéneo de tumores mal llamados "adenomas"². Por definición, un adenoma es un tumor benigno; sin embargo el carcinóide, el carcinoma adenoideo quístico y el carcinoma mucoepidermoide así como el adenoma de glándulas mucosas entre otros, fueron incluidos bajo esta denominación³. El agrupar una variedad de neoplasias con histogénesis y comportamiento biológico diferente dió lugar a que se usaran tratamientos similares para tumores diferentes y particularmente al empleo de cirugía radical para tumores de bajo y alto grado de malignidad. El nombre de carcinóide también es inadecuado ya que estas neoplasias son verdaderos carcinomas³. El primer carcinóide bronquial fue descrito por Müller en 1882⁴ y en 1944 Engelbreth-Holm publican en la literatura el concepto de carcinóide atípico. En 1972 Arragoni *et. al.*, establecen los criterios para considerar a un carcinóide como atípico. En 1985 Warren-Gould *et. al.*, establecen una clasificación de neoplasias NE del tracto broncopulmonar⁵.

Los carcinoides bronquiales se originan de células argentafines NE o células de Kulchitsky y pertenecen al sistema APUD (descarboxilación y captación de precursores de aminas). Estas células tienen la capacidad de sintetizar, almacenar y secretar una variedad de mensajeros químicos como neuroaminas (ejem., serotonina y norepinefrina) y neuropéptidos (ejem., hormona adrenocorticotrófica, bombesina, calcitonina, hormona antidiurética, etc).

Estructuralmente contienen gránulos neurosecretorios y aun, cuando el carcinóide bronquial y el carcinoma de células pequeñas son los tumores NE más reconocidos, existen otras dos estirpes histológicas;

el carcinoma NE bien diferenciado y el de células intermedias que pueden tener un comportamiento biológico y clínico similar, condicionando con ello, dificultad al establecer el abordaje diagnóstico. El propósito de este estudio observacional es presentar nuestra experiencia quirúrgica y seguimiento de pacientes portadores de carcinoide bronquial. Asimismo, presentamos un caso en el que se permite evaluar el abordaje diagnóstico y tratamiento quirúrgico.

ANTECEDENTES

Las células de Kulchitsky derivan de la cresta neural, el neuroectodermo y la placa ectodérmica durante el desarrollo embriológico, posteriormente emigran con las diferentes estructuras que darán origen a los diversos órganos (véase figura 1).

La cresta neural primitiva origina las células C del tiroides, melanocitos de la piel y, células cromafines de la médula adrenal. Los tumores originados de estas células --carcinoma medular del tiroides, melanomas, feocromocitomas-- fueron clasificados por Bolande como neurocristopatías o tumores APUD, por otro lado Pearse los clasifica como apudomas.

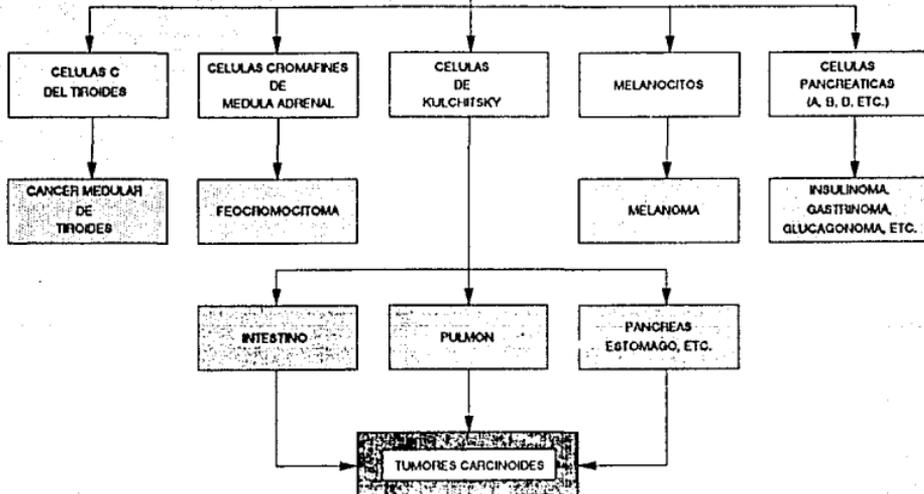
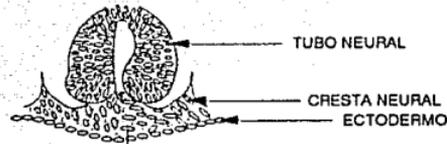
Dentro de la clasificación, pueden cuestionarse algunos aspectos; por ejemplo, los apudomas no se originan de las células de la cresta neural, o bien, escasos tumores carcinoides son incapaces de descarboxilación²⁹.

Una de las clasificaciones de los tumores carcinoides respecto a su origen, se basa en la siguiente división del intestino primitivo: intestino anterior (bronquios, estómago, duodeno, páncreas); intestino medio (yeyuno, íleon, colon derecho); e intestino posterior (colon transversal e izquierdo y recto).

Con esta división, se pueden determinar diferencias clínicas y bioquímicas entre los tumores carcinoides. En los derivados del intestino anterior son argentaín negativo. Tienen bajo contenido de serotonina o 5 hidroxitriptamina (5-HT), en ocasiones secretan 5 hidroxitriptofano (5-HTP) u hormona adrenocorticotrófica (ACTH), pueden metastatizar a hueso.

Los derivados del intestino medio son argentaín positivo y tienen alto contenido en 5-HT, ocasionalmente secretan 5-HTP o ACTH, las metástasis a hueso es rara.

Figura 1



Finalmente los derivados del intestino posterior son argentafín negativo, pueden sintetizar 5-HT o secretan 5-HTP o ACTH.

Los tumores carcinoides tienen diversos orígenes. La mayoría se manifiesta en el tracto gastrointestinal o el pulmón. En particular el apéndice es el sitio primario más común. En la serie Duke, el íleo fue el más frecuente, el bronquio fue secundario. Los sitios menos comunes incluyen timo, estómago, duodeno, yeyuno, páncreas, ovarios y testículos respectivamente²⁶.

En forma experimental, se ha observado proliferación de células NE en pulmones de ratas expuestas a inhalación crónica de fibras de asbesto (crisólito o crocidolita); sin embargo los trabajadores del asbesto no presentan incremento en la incidencia de tumor carcinóide o carcinoma de células pequeñas, en relación a la población no expuesta¹⁹.

El tumor carcinóide bronquial tiene ligero predominio en las mujeres. La edad promedio de presentación es de 20 a 40 años, aunque se han reportado casos en niños y adolescentes.

Clínicamente se manifiestan con tos, expectoración hemoptoica, disnea y síndrome infeccioso bronquial. En situaciones muy raras en varias series publicadas pueden manifestarse con síndrome carcinóide el cual está en relación a la cantidad de tejido tumoral y producción de metabolitos biológicamente activos¹⁹.

Estos tumores pueden asociarse con otras entidades patológicas. El tumor duodenal secreta gastrina y produce el síndrome de Zollinger-Ellison. El carcinóide gástrico múltiple se asocia con aclorhidria, anemia perniciosa y tiroiditis crónica. Los tumores carcinoides del timo ocasionalmente se manifiestan con hiperparatiroidismo o síndrome de Cushing ectópico. Algunos carcinoides bronquiales se asocian a la neoplasia endócrina múltiple tipo I. Radiológicamente pueden manifestarse como atelectasia, masas centrales y nódulos periféricos.

La metodología diagnóstica del tumor carcinoide bronquial incluye evaluación clínica, radiografía, fibrobroncoscopía, tomografía computarizada y en algunos casos cuantificación urinaria de ácido 5-hidroxiindolacético. El tratamiento es quirúrgico y el pronóstico es bueno.

GENERALIDADES

ULTRAESTRUCTURA DEL EPITELIO TRAQUEAL, BRONQUIAL Y BRONQUIOLAR²⁷

El revestimiento de las vías aéreas respiratorias es predominantemente un epitelio cilíndrico, ciliado y pseudoestratificado, en el que todas las células están adheridas a la membrana basal, pero no todas alcanzan la luz. En las vías aéreas periféricas menores, el epitelio puede tener una sola capa de espesor y ser de tipo cúbico más que cilíndrico, pues no se encuentran células basales.

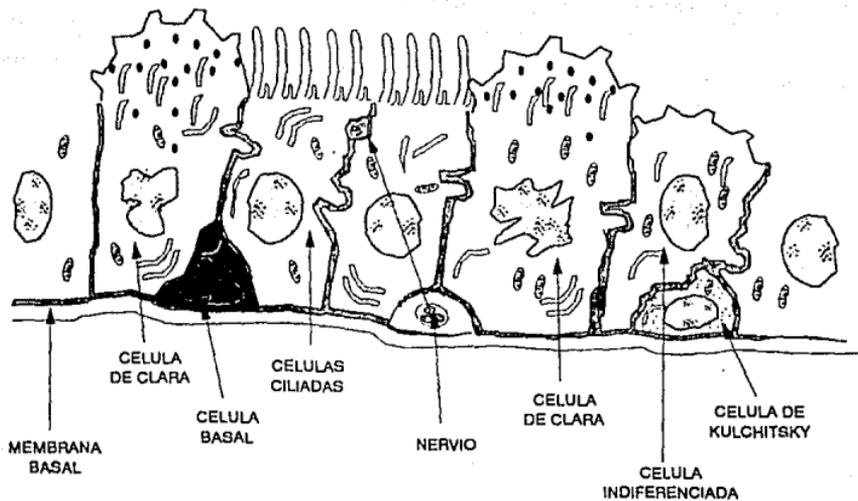
Las células ciliadas están presentes incluso en las vías aéreas menores y bronquiolos respiratorios, en los cuales son adyacentes a las células del revestimiento alveolar. En las vías aéreas de menor tamaño, los cilios no son tan altos como en las vías aéreas centrales. En el hombre se pueden identificar 8 tipos de células epiteliales, aunque las características de su ultraestructura y la cinética celular se han estudiado sobre todo en animales. La siguiente clasificación está basada en estudios sobre la rata: las células basales y las células de Kulchitsky están adheridas a la membrana basal, pero no llegan a la luz; la célula intermedia es probablemente la precursora que se transforma en la célula ciliada, la célula en cepillo o una de las células secretoras, la célula mucosa (en copa), la célula serosa o la célula de clara (véase figura 2).

La célula basal se divide en varias, y las células hijas pasan a la capa superficial.

La célula de Kulchitsky contiene numerosos gránulos neurosecretores y forma parte del sistema APUD (descarboxilación y captación de precursores de aminas) para la formación de péptidos activos. Estas células son más numerosas antes del nacimiento.

La célula intermedia es cilíndrica, tiene un citoplasma electrolúcido y ninguna característica especial.

Figura 2



Tomado de F. Netter. Aparato respiratorio
C-CIBA

La célula ciliada. Actualmente se sabe que cada cilio posee 9 pares de axonemas y un axonema especial en el centro. Esta disposición es diferente en la base y en el vértice, en el que se ha identificado una corona de pequeños garfios. Los pies de los axonemas están dispuestos de tal manera que un cilio "encaja" en el citoplasma. Los axonemas están unidos entre sí por brazos de dineína, una proteína contráctil, y proporciona el mecanismo para el movimiento ciliar.

La célula en cepillo es parecida a un tipo de célula que se localiza en intestino y senos paranasales. Su función parece ser de aclaramiento ciliar. La célula mucosa posee numerosos gránulos secretorios los cuales confluyen para formar capas pentalaminares.

La célula serosa es parecida a la correspondiente de la glándula submucosa y contiene pequeños gránulos electrodensos, el citoplasma es electrolúcido y hay más retículo endoplásmico liso que rugoso.

Dentro del epitelio se observan fibras nerviosas. Son amielínicas y no contienen vainas de células de Schwann. Son colinérgicas y adrenérgica.

HISTOPATOLOGIA

Los carcinoides bronquiales están igualmente distribuidos en ambos pulmones pero muestran ligera predilección por los bronquios segmentarios y lobares inferiores¹⁰. La mayoría de estos tumores tienen 2 formas de crecimiento: 1) polipoide, 2) infiltrante (tumor en *iceberg*).

La variedad polipoide crece por extensión directa a lo largo de los bronquios mayores. El tipo infiltrante se extiende profundamente en la mucosa bronquial y en tejido extrabronquial. Ambas variedades de tumor parecen crecer en la capa submucosa del bronquio, separadas por una capa de epitelio y en ocasiones por una capa de tejido fibroso. La superficie del epitelio bronquial frecuentemente sufre cambios metaplásicos, pero es rara la ulceración extensa.

La superficie de corte de los tumores es blanco-grisácea o rosada y es ocasionalmente interrumpida por bandas fibrosas, las cuales pueden sufrir calcificación, osificación o cambios amiloides. Su localización es central o periférica, y puede ser de variedad histológica típica o atípica.

CARCINOIDES TIPICOS

LOCALIZACION CENTRAL: identificados en bronquios principales o segmentarios. Originado de las células de Kulchitsky. Estas neoplasias están compuestas de células uniformes con núcleo redondo, dispuestos principalmente en láminas o nidos, producen moco y su morfología recuerda a los carcinoides gastrointestinales. Tienen crecimiento intra o extramural y producen una lesión conocida como "cuello de botón".

LOCALIZACION PERIFERICA: originadas de las células de Kulchitsky y se localizan en bronquios periféricos pequeños y bronquiolos. Microscópicamente las células son menos uniformes que en el tipo central; estas se disponen en láminas y en forma de huso. En ocasiones son multifocales.

En forma poco frecuente, proliferaciones pequeñas solitarias o múltiples de células neuroendócrinas son observadas en parénquima pulmonar sano, aparentemente originadas de bronquiolos pequeños y que pueden representar carcinoides periféricos muy pequeños, son usualmente referidos como **tumorlets** ¹².

CARCINOIDES ATÍPICOS

Son neoplasias generalmente mayores que los carcinoides centrales y periféricos típicos. Se distinguen por presentar necrosis espontánea, mayor grado de pleomorfismo nuclear y celular, además del mayor número de mitosis⁴.

En 1972 Arragoni *et. al.*, ¹³ analizaron 201 pacientes con carcinoma bronquial estudiados en la clínica Mayo, 23 de estos (11.4%) consideraron atípicos. Estos autores establecieron los criterios para considerar a un carcinoma atípico, que incluyen una o la combinación de las siguientes características: 1) aumento de la actividad mitótica, 2) pleomorfismo e irregularidad en el núcleo con nucleolos prominentes, hiper cromatismo nuclear y relación núcleo citoplasma alterada, 3) áreas de aumento en la celularidad con desorganización de la arquitectura, 4) áreas de necrosis tumoral.

Banfield¹⁴ sugiere que se elimine el término de carcinoma atípico y sea reemplazado por el de carcinoma neuroendócrino bien diferenciado de bajo grado de malignidad propuesto por Gould *et. al.*,¹⁵; Paladugu *et. al.*,¹⁶ proponen llamarles carcinomas de células de Kulchitsky grado I, II, III al carcinoma típico, atípico y de células pequeñas respectivamente.

El carcinoma primario de tráquea es muy raro⁶. En 470 casos de carcinomas traqueobronquial y pulmonar publicados en 4 series^{3,16,16,17}, únicamente se encontraron 5 casos con esta localización.

H. Grillo¹⁹ publica su experiencia de 26 años en tumores traqueales, en este estudio reporta 10 casos de carcinoides, los de mayor frecuencia fueron el carcinoma adenoideo quístico y el carcinoma primario de células escamosas.

FISIOPATOLOGIA

Los cambios bioquímicos que se realizan en el tumor carcinóide pueden culminar o no con la síntesis de serotonina. Los mecanismos son los siguientes:

La triptofano hidroxilasa, convierte el triptofano en 5-hidroxitriptofano (5-HTP), ésta a su vez es rápidamente convertida en 5-hidroxitriptamina (5-HT) por otra enzima presente en el tumor, un ácido aromático descarboxilasa (dopa-descarboxilasa). La 5-HT puede ser almacenada en los gránulos neurosecretorios del tumor o secretada dentro del compartimento vascular. La mayoría de la 5-HT secretada, es absorbida por las plaquetas y almacenada en sus gránulos. El resto permanece libre en el plasma y la 5-HT es biotransformada en ácido 5-hidroxiindolacético (5-HIAA) por la enzima monoaminoxidasa (MAO) y por la aldehído deshidrogenasa (AD). La MAO y AD son abundantes en el riñón, por tanto la orina contiene grandes cantidades de 5-HIAA, sin embargo, la excreción de 5-HT está generalmente en valores normales o ligeramente elevada. Este patrón bioquímico es característico de tumores carcinoides típicos (véase figura 3).

En un pequeño número de pacientes, la orina contiene escasa 5-HIAA, pero grandes cantidades de 5-HTP y 5-HT. Los mecanismos responsables de este patrón atípico no se encuentra bien definido, pero prevalece la hipótesis que en algunos pacientes tienen deficiente la dopa-descarboxilasa. Esto puede disminuir la conversión de 5-HTP en 5-HT y por tanto, secretarlo dentro del torrente sanguíneo. Es probable que el 5-HTP circulante sea transformado en 5-HT y 5-HIAA en sitios extrarrenales. Otra posibilidad es la descarboxilación en riñón y excreción por orina como 5-HT, finalmente el 5-HT pudiera no descarboxilarse y ser excretado por vía urinaria sin cambios. La baja transformación del 5-HTP a 5-HT en el tumor, condicionan un incremento en la orina asociado a una moderada eliminación de 5-HIAA (véase figura 4)²⁶.

Figura 4

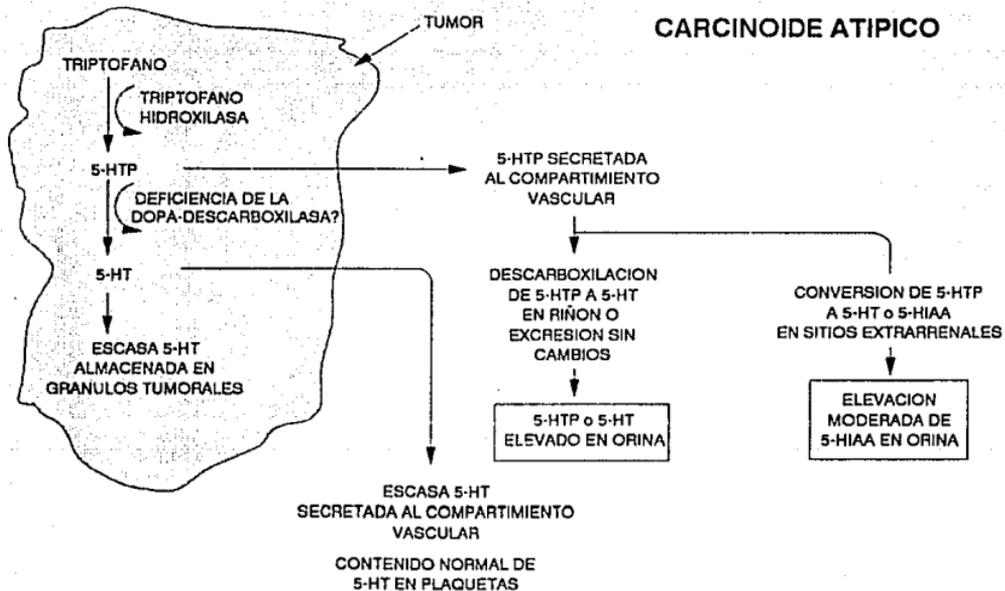
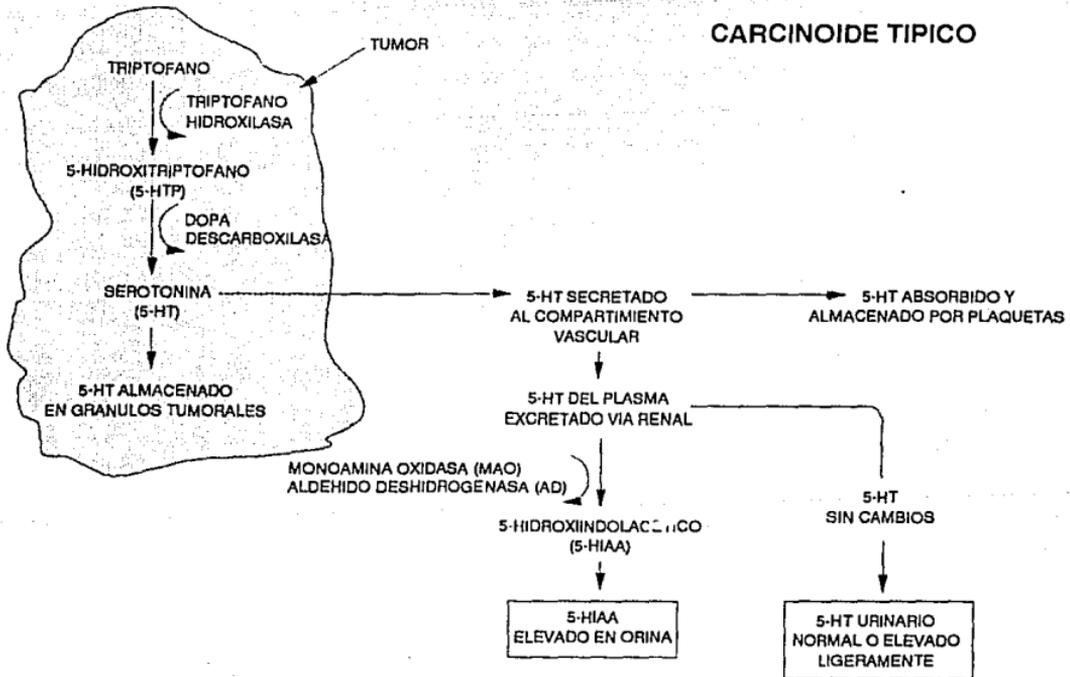


Figura 3

CARCINOIDE TIPICO



MANIFESTACIONES CLINICAS

TUMORES DE LOCALIZACION CENTRAL Y PERIFERICA

La mayoría de los tumores carcinoides periféricos no ocasionan la aparición de síntomas. Las lesiones de tipo endobronquial dan lugar al desarrollo de signos y síntomas a partir de atelectasias y neumonitis secundarias a la obstrucción existente. Las manifestaciones clínicas comunmente observadas incluyen tos, fiebre, sibilancias, dolor torácico y hemoptisis¹⁰ este último signo observado en el 50% de los casos, incidencia que pone de manifiesto la naturaleza muy vascular de estas neoplasias.

LOCALIZACION TRAQUEAL

La frecuencia de presentación de los tumores carcinoides a este nivel es muy baja, menos del 1%. Sin embargo, cuando se manifiestan, tienen una conducta semejante a la que presentan los tumores de mayor incidencia. El cuadro clínico está en relación a la dirección del crecimiento tumoral, su movilidad, grado de estenosis, vascularidad y ulceración de la superficie. Generalmente se presentan los síntomas cuando se ha obstruido un tercio o más del diámetro de la luz traqueal. El tiempo estimado entre la aparición de los primeros síntomas y el inicio del síndrome traqueal (término adoptado por la Sociedad de Cirugía Torácica de países de habla francesa) fue estimado en 25 meses para tumores benignos y no más de 8 meses para tumores malignos.

El síndrome traqueal se integra con la presencia de disnea, estridor, disfonía y hemoptisis. En ocasiones se puede confundir el cuadro clínico e interpretarse erróneamente como asma. Los pacientes con tumores malignos en fase tardía de crecimiento se observan signos y síntomas de afección de órganos adyacentes; en la mayoría de los casos, el esófago. En ocasiones, la muerte por insuficiencia respiratoria o neumonía, ocurren en etapas tempranas.

En la literatura¹⁰ se han reportado casos aislados de síndromes paraneoplásicos asociados a tumores carcinoides. Entre ellos destacan el síndrome de Cushing, de Zollinger-Ellison, adenomatosis endócrina múltiple (MEN-tipo I), y la hiperproducción de un factor-semejante liberador de hormona de crecimiento.

SINDROME CARCINOIDE

Se observa en un 3% en varias series publicadas². Las manifestaciones son las siguientes:

PAROXISMOS VASOMOTORES: el rubor es la manifestación más frecuente. El eritema se observa en cabeza y cuello. El color puede cambiar de rojo a violáceo durante su curso. Se asocia a edema periorbitario y epífora. Los efectos sistémicos son variables y pueden acompañarse de taquicardia o hipotensión.

TELANGIECTASIA: algunos pacientes pueden desarrollarla sobre cara y cuello siendo más marcada en área malar.

M. GASTROINTESTINALES: la hipermotilidad gástrica con borborismos y diarrea explosiva acompañan los cuadros vasomotores. La hepatomegalia observada en enfermedad metastásica generalmente se presenta con el síndrome. En la mayoría de los casos debido al crecimiento lento, el síndrome carcinóide puede hacerse presente antes que las pruebas bioquímicas hepáticas se alteren.

M. PULMONARES: en algunos casos pueden presentarse cuadros de broncoconstricción.

M. CARDIACAS: puede existir depósito de tejido fibroso sobre el endocardio de las válvulas y cámaras cardíacas. Generalmente ocurre del lado derecho y puede llegar a involucrar el izquierdo en grados mínimos. El engrosamiento del endocardio está compuesto de células de músculo liso incluidas en un estroma rico en mucopolisacáridos, colágena y

microfibrillas que no penetran hasta la membrana elástica interna. El proceso fibrosante produce insuficiencia de la válvula tricúspide y estenosis del orificio de entrada de la pulmonar, asimismo conlleva a cambios hemodinámicos importantes".

MANIFESTACIONES RADIOLOGICAS

Aproximadamente el 80% de los tumores son de localización central, ya sea en bronquios principales o segmentarios. La obstrucción bronquial es la manifestación radiológica más frecuente. No obstante, cuando una lesión resulta demasiado pequeña como para producir el desarrollo de obstrucción bronquial, los aspectos radiológicos suelen ser normales. En la mayoría de las ocasiones, la obstrucción es completa o parcial con neumonitis postobstructiva.

Los tumores de situación central se manifiestan en forma de masas de tejido blando con límites precisos y lobulados. Pueden ser continuos o discontinuos con el hilio y mediastino.

Los tumores periféricos (aproximadamente un 20%) aparecen radiológicamente como nódulos solitarios o masas. Generalmente son homogéneos en su densidad, pueden ser bien circunscritos, redondos, ovales o lobulados. Miden en promedio 4 cm. de diámetro (variación 1 a 10 cm.) y se presentan con mayor frecuencia en lóbulos medio, superior y lingula. Las calcificaciones y osificaciones son raras.

RL. Altman *et. al.*,¹⁰ describieron 32 casos de tumores carcinoides atípicos. Los hallazgos más frecuentes en 21 pacientes fueron masas periféricas de 1.5 a 10 cms de diámetro, redondos y ovoides. 15 de estas masas mostraron lobulaciones ligeras o marcadas, bordes lisos o espiculados. Otros patrones radiológicos observados con menor frecuencia incluyen: masas multilobuladas, nódulo excavado con pared gruesa, atelectasia lobar, masa mediastinal e hilar.

La tomografía lineal puede ser útil en algunos casos, ya que permite evaluar las masas de localización central, el tamaño y las características de los bordes⁷.

La tomografía computarizada (TC) es de gran utilidad como parte integral del protocolo de estudio; fundamentalmente cuando el estudio histopatológico revela la existencia de atipias celulares en el tumor^{7,20}.

La TC puede demostrar un tumor endobronquial, atelectasias o consolidación en lóbulos o segmentos distales, asimismo permite determinar el tamaño exacto de la masa, la localización, extensión, densidad, la cual es expresada en unidades hounsfield (UH) y que permite definir las calcificaciones y necrosis tumorales. Otro de los aspectos importantes de la TC es la evaluación completa del mediastino, hilio y pared torácica. Todos estos datos permiten al cirujano establecer un mejor abordaje quirúrgico.

HALLAZGOS ENDOSCOPICOS

La fibrobroncoscopia (FB) es la piedra angular en la evaluación de los tumores carcinoides centrales, no así en los periféricos. Sin embargo, establecer el diagnóstico histológico es difícil dada la gran vascularización del tumor y alto riesgo de hemorragia por lo que en muchos casos, se realiza el manejo quirúrgico únicamente con la sospecha diagnóstica por el aspecto macroscópico, y es hasta el postoperatorio en que se confirma el diagnóstico^{1a}.

En la FB se deben evaluar las siguientes características del tumor carcinóide:

- 1) Precisar su localización en tráquea, bronquios principales, segmentarios o carinas de bronquios lobares.
- 2) Determinar si ocluye parcial o totalmente la luz de uno o más bronquios. Asimismo referir su tamaño aproximado.
- 3) Describir el aspecto de la superficie, si ésta es lisa, brillante, roja, edematosa o hemorrágica.
- 4) Precisar si el tumor es sésil o pediculado.
- 5) Evaluar el aspecto de la mucosa bronquial periférica.

DIAGNOSTICO

Para poder establecerlo debe existir una adecuada correlación clínico-radiológica. Al realizar una FB se debe sospechar en tumor carcinoide cuando se observa una masa polipoide, de superficie lisa, no ulcerada y vascularizada, semejante a una "cereza", como es referida en la literatura. Cuando se observan estas lesiones endobronquiales, se describen en la literatura^{20,19} varias alternativas para establecer el diagnóstico histopatológico:

- a) Establecer un diagnóstico probable con base en el aspecto macroscópico, complementar los estudios de laboratorio y gabinete necesarios, posteriormente realizar toracotomía (resección tumoral) y establecer el diagnóstico en el postoperatorio.
- b) Tomar la biopsia con pinza a través del fibrobroncoscopio y en caso de presentarse hemorragia, colocar catéter de Fogarty por 24 hrs. Si no se controla el sangrado, se debe someter al paciente a toractomía³.
- c) Realizar aspirado con aguja fina (ejem., Wang)

UTILIDAD DIAGNOSTICA DE LA BIOPSIA Y CITOLOGIA EXFOLIATIVA

El diagnóstico de tumores endobronquiales mediante toma de biopsia con pinzas varía de un 70 a un 100%. Este porcentaje es aplicable generalmente a tumores de variedad epidermoide, sin embargo en los casos de tumor carcinoide los resultados son variables dada las características propias de esta neoplasia²¹.

En una revisión de 124 casos en 25 años, Mc Caughan *et. al.*,¹⁹ establecieron el diagnóstico al momento de realizar la toracotomía. Durante la realización de la FB no se efectuó rutinariamente la biopsia

por riesgo de hemorragia. Este procedimiento se hizo en 25 pacientes y en 24 de ellos se estableció el diagnóstico.

Warren y Gould¹ en 52 casos de tumores carcinoides se practicó FB a 45 pacientes. De ellos, en 31 pacientes se observó una imagen considerada como clásica, en 26 pacientes se obtuvo tejido con pinzas y en todos se logró establecer el diagnóstico.

Wang y Pearse²² proponen el uso de aspiración con aguja fina en aquellos tumores (ejem., carcinoides) en donde la biopsia con pinza es poco accesible o el diagnóstico no es establecido. Asimismo, destacan la importancia de obtener material suficiente, por dos aspectos:

- 1) El diagnóstico citológico de carcinoide bronquial es difícil, aun con el progreso de técnicas en inmunohistoquímica.
- 2) Obtener la diferenciación con otros tumores neuroendócrinos de células bien diferenciadas.

La citología exfoliativa de expectoración, lavado o cepillado bronquial tiene un bajo porcentaje de utilidad diagnóstica como resultado del epitelio bronquial normal que se localiza en la superficie de los tumores.

Okike *et. al.*,²³ realizaron citología en cepillado y lavado en 133 pacientes y solo en 5 de ellos se obtuvo el diagnóstico de carcinoide. Mc Caughan¹⁸ en 68 pacientes practicó citología en expectoración y lavado bronquial, en 7 pacientes se estableció el diagnóstico de tumor maligno (no se precisa la estirpe histológica). En 5 pacientes el diagnóstico fue de carcinoma de células pequeñas *vs.* tumor carcinoide.

La sensibilidad diagnóstica de la punción transtorácica en masas o nódulos periféricos es de un 70 a 80%, esta se puede incrementar a un 90 a 100% si se utiliza guía fluoroscópica o tomografía computarizada. Los tumores de localización periférica pueden ofrecer dificultad diagnóstica en algunos casos, ya que el comportamiento

generalmente es atípico y el estudio histopatológico puede no diferenciarlo del carcinoma neuroendócrino de células bien diferenciadas¹⁹.

DIAGNOSTICO EN EL SINDROME CARCINOIDE

Se han utilizado dos métodos para detectar incremento urinario de 5-HIAA: PRUEBAS CUALITATIVAS Y CUANTITATIVAS.

La primera es fácil de realizar y de bajo costo, sin embargo se prefiere la segunda por su mayor confiabilidad. El problema con la prueba cualitativa es la gran frecuencia de reportes falsos negativos. Se determina un resultado positivo si el paciente excreta 30 mg o más de 5-HIAA en orina de 24 horas. Valor normal de 2 a 8 mg en 24 horas. Cuando se realiza una prueba cuantitativa deben tomarse precauciones ya que la ingesta de alimentos ricos en serotonina (ejem., plátano, piña, nuez, y kiwi). Ciertos fármacos deben ser obviados ejem. el acetaminofén y guayacolato ya que incrementan los niveles de 5-HIAA. Los salicilatos y levodopa pueden disminuir sus niveles. Finalmente, la orina debe ser colectada en recipientes que contengan ácido o esté en refrigeración para evitar su oxidación.

Feldman realiza medición de 5-HIAA en orina y plaquetas además determina los niveles séricos de 5-HT. La finalidad es identificar carcinoides típicos y atípicos. Otros estudios reservados para algunos centros, es la determinación de serotonina en plaquetas y orina mediante radioinmunoensayo y cromatografía²⁰.

TRATAMIENTO

Actualmente existen cuatro formas de tratamiento del tumor carcinoide:

1) Cirugía

La resección quirúrgica es el tratamiento de elección para el carcinoide bronquial en pacientes con enfermedad potencialmente curable. La cirugía debe ser conservadora, sin embargo puede ser amplia desde procedimientos broncoplásticos hasta neumonectomía. Algunos de los factores que determinan las técnicas quirúrgicas son los siguientes: 1) localización del tumor, 2) tipo histológico, 3) características del parénquima pulmonar, y 4) metástasis a ganglios linfáticos mediastinales. Por otro lado Warren y Gould establecen un límite quirúrgico de 5 mm.¹.

En una revisión de 101 pacientes, Mc Caughan *Et. al.*, realizaron 95 procedimientos quirúrgicos. En 52 (55%) pacientes se realizó lobectomía y en menores porcentajes se realizaron otras técnicas quirúrgicas como neumonectomía, bilobectomía, segmentectomía o resección en manguito². Cooper y Pearson reportan su experiencia de 20 años con carcinoides bronquiales. Las técnicas quirúrgicas y criterios para efectuarlas son semejantes a los referidos anteriormente³.

Okike *et. al.*,⁴ refieren que el encontrar metástasis ganglionar no modifica la conducta quirúrgica y debe realizarse la resección de los mismos para estadificación y mejor manejo postoperatorio.

2) Laser endoscópico

En situaciones donde los pacientes portadores de tumores carcinoides tienen reserva cardiopulmonar disminuida y por tanto riesgo quirúrgico alto que definitivamente contraindique la cirugía, esta indicado el manejo con rayos laser. Los mejores resultados se han obtenido con la aplicación de neodimioitrio-aluminio-granate (Nd: YAG) a través del fibrobroncoscopio. La respuesta favorable se logra en un 80 a 85% de los casos, al disminuir la masa tumoral endobronquial en forma paliativa²⁴.

3) Farmacoterapia y cirugía (asociación con síndromes carcinoides o paraneoplásicos).

La serotonina es el mediador principal del síndrome carcinoides, los síntomas producidos pueden tener control parcial con la administración de antagonistas como la metisergida o la ciproheptadina.

Recientemente se ha empezado a utilizar un análogo sintético de la somatostatina, el octeótrido. Este neuropéptido ha mostrado diversos efectos biológicos que incluyen inhibición del factor-like (semejante) al liberador de la hormona de crecimiento (en pacientes con acromegalia) y reducción en la frecuencia y severidad del rubor y diarrea. La somatostatina natural es un tanto impráctico su manejo ya que tienen una vida media corta y requiere infusión intravenosa continua. El octeótrido puede ser administrado por vía subcutánea y en forma intermitente; su efectividad farmacológica se observa en pacientes portadores de acromegalia con pobre respuesta a otras drogas. Asimismo hay evidencia de reducción de la actividad tumoral, como se refleja en la disminución de 5-HIAA²⁵.

4) Quimioterapia.

Los pacientes con enfermedad metastásica y deterioro del estado clínico, pueden ser tratados con programas de quimioterapia con drogas únicas o combinadas que incluyen 5-fluoracilo (5-FU), doxorrubicina, estreptozotocina, dacarbacina o cisplatino.

La combinación más utilizadas es estreptozotocina y 5 FU. En un ensayo randomizado, esta combinación produce respuesta objetiva en 33% de los pacientes, y es ligeramente mejor que la combinación estreptozotocina-ciclofosfamida. Al parecer los carcinoides intestinales responden mejor que los bronquiales²⁶.

PRONOSTICO

El tumor carcinoide bronquial es de bajo grado de malignidad aun con metástasis a ganglios mediastinales y tienen mejor pronóstico que los carcinoides localizados en intestino, páncreas, etc. Este pronóstico no es tan favorable cuando existe enfermedad metastásica a otros órganos. Los sitios con mayor frecuencia de metástasis son hígado y hueso, este último en un 10%. Los carcinoides originados en intestino tienen mayor capacidad para extenderse a ganglios mesentéricos y estructuras antes mencionadas²⁵.

Otro aspecto importante, es que algunos pacientes tienen posibilidades de desarrollar una segunda neoplasia. Aproximadamente 20% o más desarrollan un tumor primario no carcinoide, por ello es importante no asumir que la presencia de tumor (ejem., hígado) es metástasis. Debe investigarse la naturaleza del mismo con la obtención de tejido²⁶.

En un seguimiento de 30 años en pacientes portadores de tumor carcinoide bronquial Hurt y Bates³ evaluaron la sobrevida de acuerdo al método de Kaplan-Meier. Los datos obtenidos fueron 94% a 10 años, 80% a 15 años y 64% a 25 años de sobrevivencia sin recurrencia de enfermedad tumoral.

Rea *et. al.*, en 60 casos de carcinoide bronquial, 42 pacientes tuvieron carcinoides típicos, algunos con metástasis a ganglios mediastinales. La sobrevida fue de 93% a 5 años y 89.6% a 10 años. En un paciente se observó enfermedad recurrente después de 14 años de la cirugía.

Con carcinoide atípico se observaron 18 pacientes. De ellos, 5 tuvieron metástasis a ganglios mediastinales, un paciente desarrolló enfermedad tumoral residual y 5 fallecieron de metástasis múltiples. El 66% tuvo sobrevida a 5 años y el 60% a 10 años⁶.

Como se mencionó anteriormente en la descripción del tratamiento quirúrgico. Las metástasis en ganglios mediastinales no debe modificar la decisión quirúrgica.

En conclusión el tumor carcinoide aun cuando es potencialmente maligno, en la mayoría de los pacientes postoperados tienen excelente pronóstico. En la literatura no existen criterios bien definidos como índice predictivo de morbi-mortalidad; sin embargo con base en criterios propuestos por diferentes autores, se pueden formular algunos criterios que pueden servir como punto de referencia en la evaluación de los pacientes^{1,3,6,7,8,16,23}. Es importante destacar que algunos de los puntos son discutibles.

- 1) Evaluación quirúrgica (Karnofsky de 70% o menos);
- 2) Presencia de síndrome carcinoide;
- 3) Hallazgos broncoscopicos;
- 4) Grado de extensión tumoral hacia el hilio o mediastino (evaluación por tomografía computarizada);
- 5) Metástasis en hígado, hueso, etc;
- 6) Hallazgos quirúrgicos:
 - a) grado de extensión tumoral,
 - b) presencia de metástasis en ganglios mediastinales, y
 - c) límite quirúrgico libre de tumor.
- 7) Datos histopatológicos:
 - a) localización del tumor primario,
 - b) tamaño del tumor,
 - c) profundidad invasiva del tumor en el tejido periférico, y
 - d) patrón histológico.

SEGUIMIENTO

Posterior a una resección pulmonar por cáncer primario (generalmente neoplasias de los primeros 4 grupos de la clasificación de la OMS) únicamente un 30 a 40% de pacientes, sobreviven más de 5 años, sin evidencia de enfermedad recurrente. En algunas situaciones, por las características biológicas de las neoplasias, puede existir enfermedad metastásica oculta y estar presente al momento de realizar la cirugía.

Puede presentarse un segundo cáncer pulmonar primario en un 15% de pacientes que sobreviven a su primera resección. La recurrencia del tumor en el muñón bronquial es muy rara²⁰.

En pacientes postoperados por tumor carcinoides puede argumentarse que están curados y únicamente ante neoplasias con comportamiento biológico atípico podría esperarse una recidiva o metástasis. Por lo que es importante establecer un seguimiento para identificar y tratar la enfermedad tumoral residual o metastásica.

Ginsberg²⁰ analiza un plan de seguimiento que incluye los exámenes siguientes:

- 1) Exámen físico,
- 2) Radiografía de torax,
- 3) Citología exfoliativa en expectoración,
- 4) Calcio sérico,
- 5) Pruebas de función hepática,

- 6) **Marcador tumoral (enolasa neurón específica),**
- 7) **Fibrobroncoscopia, y**
- 8) **Tomografía computarizada.**

OBJETIVOS

Evaluar los incisos siguientes:

- a) Abordaje diagnóstico de pacientes con tumor carcinoide bronquial,**
- b) Tipo de técnica quirúrgica realizada, y**
- c) Evolución postoperatoria.**

MATERIAL Y METODOS

Se revisaron los expedientes clínicos de pacientes ingresados al departamento de cirugía del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias, en el período comprendido del 1 de enero de 1986 al 31 de mayo de 1990. Se seleccionaron nueve expedientes de pacientes con diagnóstico establecido de carcinoma bronquial. En cada uno de ellos se analizaron los siguientes datos: edad, sexo, cuadro clínico de presentación, manifestaciones radiológicas, hallazgos endoscópicos, biopsia diagnóstica preoperatoria, manejo quirúrgico, resultado anatómico patológico y sobrevida.

RESULTADOS

- El rango de edad fue de 24 a 45 años.
- Ocho pacientes fueron del sexo femenino y uno del sexo masculino.
- Dentro de las manifestaciones clínicas el 55% de los pacientes presentaron hemoptisis, 44% cursaron con un proceso neumónico.
- Los hallazgos radiológicos observados incluyeron 5 (55%) atelectasias lobares (medio e inferior derecho), 2 (22%) atelectasias completas (derechas), 2 (22%) masas parenquimatosas basales izquierdas.
- A la población total de pacientes se les realizó fibrobroncoscopia oral y en todos se observó una masa polipoide, de superficie lisa, brillante y de color rosáceo. En todos los casos se intentó obtener biopsia con pinzas, sin embargo en 5 (55%) se estableció el diagnóstico de tumor carcinoide y en los 4 (44%) pacientes restantes no se obtuvo biopsia por presentarse hemorragia importante. La citología exfoliativa del lavado bronquial no fue útil para establecer el diagnóstico.
- Mediante intubación selectiva con tubo de Carlens o Rush se realizaron diversos procedimientos quirúrgicos a través de una toracotomía postero lateral, bajo técnica convencional. Las técnicas quirúrgicas incluyen: broncotomías, bilobectomías (medio e inferior) y neumonectomías. Todos los pacientes tuvieron evaluación quirúrgica de los ganglios mediastinales.
- El diagnóstico histopatológico en todos los pacientes fue de tumor carcinoide.

- El postoperatorio en ocho pacientes fue satisfactorio, en un paciente se presentó edema agudo pulmonar postneumonectomía, con evolución posterior satisfactoria.
- El 100% de los pacientes tiene calidad de vida excelente (véase tabla 1).

Tabla 1
SOBREVIDA DE PACIENTES CON
CARCINOIDE BRONQUIAL

EDAD (años)	SEXO	PROCEDIMIENTO QUIRURGICO	ESTADIO	SOBREVIDA* (meses)
24	F	Bilobectomía	T2 N0 M0	7
28	F	Neumonectomía derecha	T2 N0 M0	12
25	F	Bilobectomía	T2 N0 M0	6
36	F	Neumonectomía izquierda	T2 N0 M0	43
45	F	Broncotomía	T2 N0 M0	26
37	M	Broncotomía	T2 N0 M0	22
28	F	Neumonectomía derecha	T2 N1 M0	3
32	F	Neumonectomía derecha	T2 N0 M0	12
43	F	Neumonectomía izquierda	T2 N0 M0	1

* Calidad de vida excelente.

DISCUSION

Los tumores carcinoides tienen una baja incidencia, similar a la observada en nuestro estudio. Las manifestaciones clínicas de presentación son principalmente la hemoptisis y neumonía postobstructiva. De acuerdo a nuestra experiencia y a la reportada en la literatura mundial³, el hallazgo radiológico más frecuente fue el colapso lobar. En más del 50% de los casos se logró establecer el diagnóstico mediante biopsia por fibrobroncoscopia, sin embargo en los casos en que no pudo establecerse, se consideró el diagnóstico con base a las características macroscópicas. La citología exfoliativa del lavado bronquial, no fue diagnóstica en ningún paciente, al respecto se describe² la poca utilidad de la misma, ya que la mucosa que cubre a la tumoración generalmente no se encuentra infiltrada por células neoplásicas.

El manejo quirúrgico fue variable, incluyendo técnicas que permitan la conservación de la totalidad del parénquima pulmonar como es el caso de la broncotomía hasta resecciones mayores, como la neumonectomía. Esta conducta quirúrgica está determinada por los hallazgos observados durante la cirugía, tales como características del parénquima, tamaño y extensión del tumor, infiltración de ganglios linfáticos mediastinales, etc. El límite quirúrgico bronquial, fue a más de 5 mm. de la tumoración, según establecen algunos autores, como el Dr. Cooper⁴.

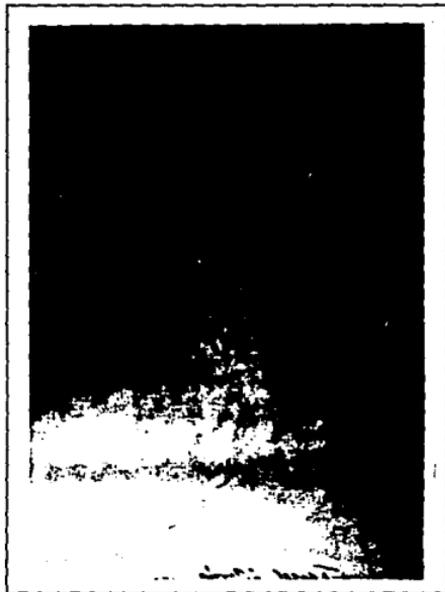
Respecto a la extensión tumoral de los ganglios linfáticos hiliares o mediastinales, es poco común observarla, 10% en nuestro estudio; sin embargo el observarla no modificó la conducta quirúrgica ni el pronóstico, por tanto únicamente se realizó la resección de los mismo.

El seguimiento de los pacientes, indica una calidad de vida favorable. En nuestro estudio, el paciente de mayor sobrevida, hasta el momento, es de 43 meses.

CASO CLINICO

- Femenino de 43 años de edad
- Hábito alcohólico y tabáquico negado
- Combe negativo
- Cuadro clínico de un año de evolución caracterizado por tos, expectoración mucohialina y hemoptoica ocasional, disnea evolutiva, astenia, hipodinamia y perdida ponderal de 10 kilogramos.
- En la exploración física no se integró ningún síndrome pleuropulmonar, únicamente se auscultaron estertores crepitantes en región subescapular izquierda. No se observaron datos sugestivos de síndrome carcinoide.
- Radiografía de torax y tomografía computada se muestran en las figuras 5, 6, 7 y 8.
- En la fibroscopia se observó un tumor polipoide de superficie vascularizada, que ocluía el 90% de la luz del bronquio principal izquierdo. Se realizó biopsia y el diagnóstico obtenido fue tumor carcinoide.
- Durante la cirugía se encontró un tumor de aproximadamente 6x4 cm. redondeado, de consistencia dura y muy vascularizada, localizada en la entrada del bronquio principal izquierdo. Asimismo se encontró adherido a la grasa pericardica de la cual logró separarse. Se realizó neumonectomía izquierda y resección de ganglios hiliares (véase figura 9).
- Diagnóstico definitivo, tumor carcinoide y ganglios linfáticos con antracosis (véase figura 10).

Figura 5



Radiografía de torax posteroanterior en la que se observa una masa redondeada, de bordes regulares en región hilar izquierda.

Figura 6



En el corte tomográfico la masa tumoral tiene un tamaño de 5,5x6,5 centímetros en su diámetro mayor. Se encuentra adherida al pericardio.

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

Figura 7



En el corte tomográfico la masa tumoral tiene una densidad de 52 UH.

Figura 8



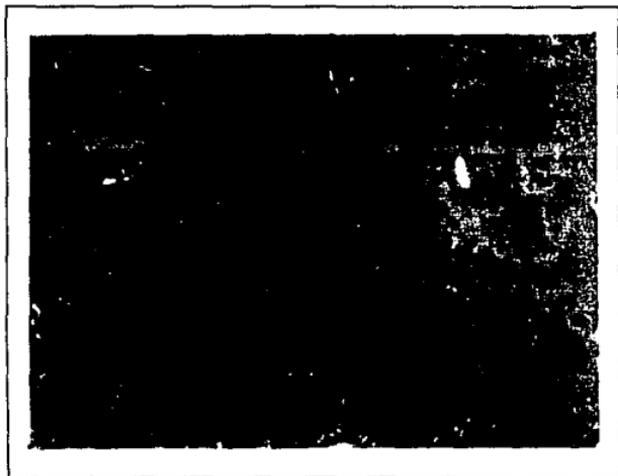
Radiografía de torax anteroposterior postneumonectomía. Se observan estructuras mediastinales desplazadas al hemitorax izquierdo y elevación del diafragma ipsilateral.

Figura 9



Corte coronal del espécimen de neumonectomía. El tumor está bien circunscrito y muestra aspecto blanquecino, homogéneo. Los nódulos periféricos corresponden a granulomas (vista posterior).

Figura 10



La neoplasia está constituida por células ovoides o poligonales con nucleos uniformes. Las células forman grupos compactos separados por numerosos capilares.

BIBLIOGRAFIA

- 1) W. Warren, V. Gould, P Faber. Neuroendocrine neoplasms of the lung. J Thorac Cardiovasc Surg 1989; 98: 321-32
- 2) M. Salazar. Caso anatomoclínico. Rev. I.N.E.R. México. 1988; 1: 103-8
- 3) R. Hurt, M. Bates. Carcinoid tumors of the bronchus: a 33 year experience Thorax 1984; 39: 617-23
- 4) H. Spencer. 4th ed. Editorial Pergamon Press. 1985; 934-46
- 5) W. Warren, V. Gould, F. Kittle, P.Faber. Neuroendocrine neoplasms of the bronchopulmonary tract. J. Thorac Cardiovasc Surg.1985; 89: 819-25
- 6) F. Rea, *et. al.*, Bronchial carcinoids: A review of 60 patients. Ann Thorac Surg. 1989; 47: 412-4
- 7) J. Rozenman, *et. al.*, Bronchial adenoma. Chest 1987; 92: 145-47
- 8) JD. Cooper, FG. Pearson, NC Delaure. Bronchial carcinoid twenty years experience. J. Thorac Cardiovasc Surg 1980; 79: 532-36
- 9) H. Grillo, H. Esschapaspe. Primary tumors of the trachea. Intern trends in General Thorac Surg. Edit. Sanders 1987; 2: 91-110
- 10) R. Fraser, P. Paré. Enfermedades neoplásicas del pulmón. Diagnóstico de las enfermedades del torax. 2 ed. 1984
- 11) J. Oates, J. Roberts. Carcinoid syndrome. Harrison's principles of internal medicine. 11th ed. 1986

- 12) GN. Gephardt, DM. Belovich. Citology of pulmonary carcinoid tumors. *Acta Cytol.* 1982; 26: 434-8
- 13) M. Arragoni, L. Woolner, P. Bernatz. Atypical carcinoid tumors of the lung. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1972; 64: 413-2
- 14) J. Benfield, R. Paladugu, *et. al.*, Typical and atypical carcinoid with the pulmonary APUD tumor spectrum. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1983; 86: 528-36
- 15) R. Paladugu, J. Benfield, *et. al.*, Bronchopulmonary Kulchitsky cell carcinoms. *Cancer* 1985; 55: 1303-11
- 16) B. Mc Caughan, *et. al.*, Bronchial carcinoids. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1985; 89: 8-17
- 17) E. Wilkins. Discussion in bronchial carcinoids *J Thorac Cardiovasc Surg* 1985; 89: 15
- 18) H. Grillo, D. Matuiesen. Primary tracheal: treatment and results. *Ann Thorac Surg* 1990; 49 :69-77
- 19) RL. Altman, *et. al.*, Radiographic appearance of bronchial carcinoid *Thorax* 1973; 28:433-4
- 20) W. Maassen, *et. al.*, Recommendations on diagnosis, staging, and surgical therapy of lung cancer. *Thorac Cardiovasc Surgeon* 1988 36: 295-306
- 21) D. Shure. Fiberoptic Bronchoscopy-Diagnosis applications clinics in chest Medicine. 1987; 8:1-14
- 22) K. Wang, P. Terry. Transbronchial needle aspiration in the diagnosis and staging of bronchogenic carcinoma. *Am Rev Resp Dis* 1983; 127: 344-7

- 23) N. Okike, PE. Bernatz, W. Payne. Bronchoplastic procedures in the treatment of carcinoid tumors of the tracheobronchial tree. J. Thorac Cardiovasc Surg. 76:281-91, 1978
- 24) M. Goldberg. Tratamiento del cáncer broncogénico con laser endoscópico. Clínicas quirúrgicas de norteamérica 1988; 3: 697-704
- 25) J. Feldman. Detection and treatment of carcinoid tumors. Hospital practice 1988; 15: 219-36
- 26) RJ. Ginsberg. Follow-up supervision after resection for lung cancer. Inter Trends in General Thorac Surg W.B. Sanders company 1985
- 27) F. Netter. Histología aparato respiratorio. 1985; 7: 26-27, Editorial Salvat