

## Tumor carcinoide pulmonar. Experiencia de 10 años

RUFINO ECHEGOYEN CARMONA\*  
DANIEL MENDOZA POSADA†  
MA. EUGENIA VELÁZQUEZ MANRÍQUEZ§

\* Servicio de Neumología Oncológica, Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias Ismael Cosío Villegas (INER).

† Servicio de Neumología Oncológica, INER.

§ Jefe del Servicio de Patología, INER.

Trabajo recibido: 30-V-2008; aceptado: 17-VI-2008

Conflicto de intereses: Ninguno

### RESUMEN

**Introducción:** Los tumores carcinoides pulmonares tienen comportamiento diferente a otros tumores pulmonares.

**Palabras clave:** Tumor neuroendocrino, carcinoide típico, carcinoide atípico, carcinoma broncogénico, metástasis, resección pulmonar, plástia de vías aéreas.

**Objetivo:** Valorar las diferencias clínicas entre el carcinoide típico y el atípico de acuerdo con la clasificación vigente de la Organización Mundial de la Salud sobre los tumores neuroendocrinos.

**Material y métodos:** Estudio retrospectivo sobre los tumores carcinoides pulmonares atendidos en el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias Ismael Cosío Villegas de 1997 a 2006. Se recabaron los datos clínicos, de imagen, de broncoscopia y de anatomía patológica.

**Resultados:** Se registraron 16 enfermos de 27 a 53 años, 14 mujeres, 9 con carcinoide típico y 7 con carcinoide atípico. No hubo relación con el tabaquismo. El tiempo entre instalación de síntomas y diagnóstico varió de 6 meses a 4 años para el tumor típico y de 6 meses a 3 años para el atípico. La sintomatología consistió en tos, expectoración, hemoptisis, asma, neumonía de repetición, dolor torácico, pérdida de peso e insuficiencia respiratoria. El diagnóstico fue tardío porque no se sospechó el diagnóstico; 1 tuvo, además, tuberculosis pulmonar y recibió el tratamiento completo antes de identificar el carcinoide. En las radiografías simples predominaron las imágenes de neumonía, atelectasia y tumor. La tomografía computada (TC) mostró nodos mediastinales en 6 enfermos quirúrgicos. La broncoscopia precisó la

neumonía, atelectasia y tumor. La tomografía computada (TC) mostró nodos mediastinales en 6 enfermos quirúrgicos. La broncoscopia precisó la

### ABSTRACT

**Introduction and objective:** This is a retrospective study of carcinoid tumors of the lung diagnosed from 1997 to 2006 at the Ismael Cosío Villegas National Institute of Respiratory Diseases, a concentration hospital in México City, in order to evaluate possible differences between typical and atypical carcinoid.

**Results:** We detected sixteen carcinoid tumors, nine typical, and seven atypical. There were 14 females; 3 females were smokers in the typical group. The clinical course prior to presentation went from six months to four years for typical carcinoids and six months to three years for atypical carcinoids. The symptoms were cough, haemoptysis, thoracic pain, "asthma", recurrent pneumonia, weight loss, and respiratory insufficiency. One had tuberculosis and was treated before diagnosing the carcinoid. Chest X-rays showed pneumonia, atelectasis and tumor images. CT scans showed enlarged mediastinal lymph nodes (MLN) in six patients. Bronchoscopy and biopsy were diagnostic. Two cases were in the trachea; one was resected and end to end anastomosis performed, the other was resected with biopsy forceps; other procedures included two pneumonectomies, five bilobectomies, five lobectomies and one bronchial sleeve resection; one patient refused surgery. The 6 patients with enlarged MLN had mediastinal dissection; the nodes were negative.

**Discussion and conclusions:** In our clinical material, the majority of carcinoids affect women; atypical carcinoids tend to occur in slightly younger people than typical cases. There was no relationship be-

localización y permitió efectuar biopsia, lavado y cepillado bronquial. En un carcinóide periférico se realizó biopsia por aspiración con aguja fina. Se efectuaron 2 neumonectomías, 5 bilobectomías, 5 lobectomías, una resección en manguito bronquial, una traqueoplastia y una resección broncoscópica del tumor. Un enfermo no aceptó la cirugía propuesta. En 6 casos se resecaron nodos linfáticos mediastinales (NLM) homolaterales, ninguno con actividad neoplásica.

**Discusión y conclusiones:** En nuestros enfermos, los tumores carcinoides se presentaron desde la segunda década de la vida, no guardaron relación con el tabaquismo, y fueron más frecuentes en el sexo femenino. El diagnóstico temprano, las imágenes de TC y de la broncoscopia y la precisión histológica son importantes para tratar de efectuar resecciones pulmonares económicas. Es conveniente la resección de los NLM y su estudio histológico con el objeto de precisar la presencia de metástasis. La resección broncoscópica sólo está indicada cuando no se pueda efectuar una resección pulmonar limpia.

*tween tumors and smoking. Early clinical, imaging, bronchoscopic and pathologic diagnosis are important for early surgical resection and preservation of lung function; MLN should be routinely dissected, as in other cases of lung cancer. Bronchoscopic resection is restricted to cases unable to undergo curative procedures.*

## INTRODUCCIÓN

A partir de 1944 los carcinoides se dividieron en dos grupos, el típico y el atípico, según su comportamiento clínico e histología. En 1972 Arrigoni propuso el criterio que los diferencia histológicamente, y precisado por Travis en 1998; la Organización Mundial de la Salud adoptó esta clasificación, que acepta como definitiva.<sup>1-4</sup>

Desde el punto de vista histológico los carcinoides corresponden al grupo de tumores neuroendocrinos clasificados en cuatro grupos: a) carcinóide típico; b) carcinóide atípico; c) carcinoma neuroendocrino de células grandes y d) carcinoma de células pequeñas. Los tumores neuroendocrinos se identifican porque son positivos a las tinciones argénticas y a los marcadores neuroendocrinos como la enolasa neuroespecífica, la sinaptofisina, la bombecina y la cromogranina.

Al microscopio electrónico se observan gránulos neurosecretores en las membranas celulares; estos gránulos corresponden a hormonas y aminas biogénicas. Una de ellas es la serotonina, que se sintetiza a partir del 5-hidroxitriptófano que se metaboliza a ácido 5-hidroxiindolacético que es excretado por la orina. Otras hormonas son la corticotrofina, his-

tamina, dopamina, sustancia P, neurotensina, prostaglandinas y la calcireina. El paso a la sangre de la serotonina y otras sustancias vasoactivas producen el síndrome carcinóide.<sup>2</sup>

El carcinóide pulmonar proviene de las células neuroendocrinas de Kulchitsky de la mucosa bronquial. Su frecuencia corresponde al 2% de los tumores primarios de pulmón y su incidencia es de 1 a 2 casos por 100,000 habitantes en los Estados Unidos.<sup>2</sup> Habitualmente se presentan en sujetos de la quinta década de la vida; muchos pacientes son asintomáticos, pero puede haber manifestaciones neuroendocrinas como el síndrome de Cushing, la acromegalia o el síndrome carcinóide, aunque no son frecuentes. El tratamiento en los carcinoides típicos es la resección pulmonar conservadora pero los atípicos son más agresivos, metastatizan a los nodos linfáticos mediastinales (NLM), al hígado, los huesos y a la piel, por lo que requieren resecciones más amplias, con extirpación de los NLM.<sup>3</sup>

El presente trabajo se hizo para conocer las diferencias entre ambos tipos de tumor carcinóide durante un lapso de 10 años, en el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias Ismael Cosío Villegas (INER).

## MATERIAL Y MÉTODOS

Se revisaron los enfermos con tumor carcinoide pulmonar en el INER por un lapso de 10 años comprendido de 1997 a 2006. El estudio se inició con la revisión de las laminillas y las piezas resecaadas con objeto de clasificarlos de acuerdo con la OMS y establecer diferencias clínicas, radiográficas, broncoscópicas, terapéuticas y de sobrevida.

La revisión comprendió, edad, sexo, antecedentes neoplásicos, tabaquismo, sintomatología, tiempo de evolución, estado general, radiografía simple de tórax, tomografía computarizada (TC), hallazgos broncoscópicos y resultados de biopsia, lavado y cepillado bronquial, presencia de NLM, metástasis a otros órganos, tratamiento, complicaciones, recurrencias, tiempo de sobrevida, y causas de defunción, cuando la hubo.

## RESULTADOS

Se encontraron 16 enfermos, 15 de los cuales estaban clasificados como carcinoide típico y 1 como atípico; después de revisar la histología se reclasificaron y 9 se consideraron típicos y 7 atípicos.

Las características de ambos tipos de tumor se mencionan en la Tabla I.

La evolución de los típicos era de 6 meses en 2 enfermos y de 1 a 4 años en los restantes; el hombre tenía un adenoma hipofisiario; 2 de las 3 mujeres fumaban y 2 se habían sometido a histerectomía por miomas.

Los enfermos con carcinoide atípico no tenían antecedentes neoplásicos ni tabáquicos; el tiempo de evolución previo a su ingreso fue de 6 meses a 3 años.

La broncoscopia permitió precisar la localización del tumor y realizar biopsias, lavado y cepi-

**Tabla I.** Características de 16 enfermos con carcinoide pulmonar.

Característica	Carcinoide típico	Carcinoide atípico
Sexo femenino y edad	8 de 27 a 53	6 de 18 a 42
Sexo masculino y edad	1 de 29	1 de 31
Tos y expectoración	9	6
Hemoptisis	3	5
Síndrome asmático	2	3
Neumonía de repetición	5	3
Dolor torácico	2	3
Pérdida de peso	2	3
Insuficiencia respiratoria	2	3
Radiografía de tórax normal	2	0
Radiografía: Atelectasia	3	4
Radiografía: Neumonía	3	2
Radiografía: "Fibrotórax"	1	0
TC: NLM	2	4
Localización, procedimiento	Tráquea, traqueoplastia BPI, manguito BPI, neumonectomía BPI, rehusó cirugía BLII, lobectomía BLSD, lobectomía BINT, bilobectomía BLM, lobectomía BS6D, lobectomía	Tráquea, resección broncoscópica BPD, neumonectomía BLSD, lobectomía BINT, bilobectomía BINT, bilobectomía BLID, bilobectomía BLID, bilobectomía

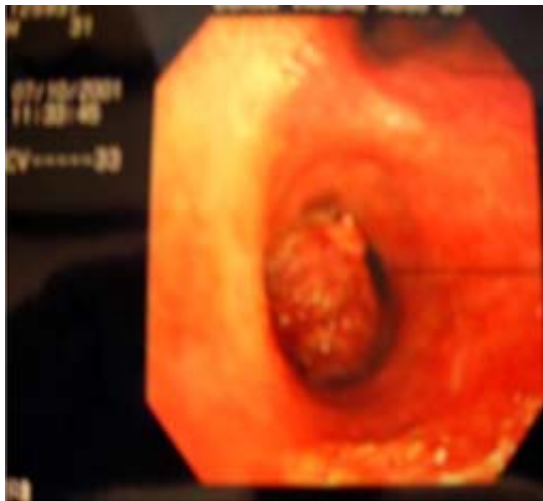
TC: Tomografía computarizada; NLM: Nodos linfáticos mediastinales; BPI: Bronquio principal izquierdo; BPD: Bronquio principal derecho; BLSD: Bronquio del lóbulo superior derecho; BINT: Bronquio intermediario; BLII: Bronquio del lóbulo inferior izquierdo; BLID: Bronquio del lóbulo inferior derecho; BLM: Bronquio del lóbulo medio; BS6D: Bronquio del segmento 6 derecho.

llado bronquial. En 1 caso el cepillado bronquial reportó carcinoide pulmonar típico. En un tumor localizado en el segmento 6 derecho la biopsia por aspiración con aguja fina con control de TC hizo el diagnóstico (Figuras 1 a 4).



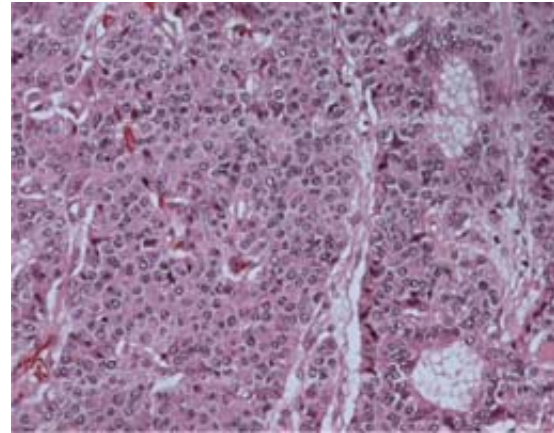
110

**Figura 1.** Radiografía PA de tórax. Imagen tumoral, redondeada, pegada al hilio derecho, producida por carcinoide en el segmento apical del lóbulo inferior derecho; diagnóstico por biopsia con aguja fina bajo control de TC.

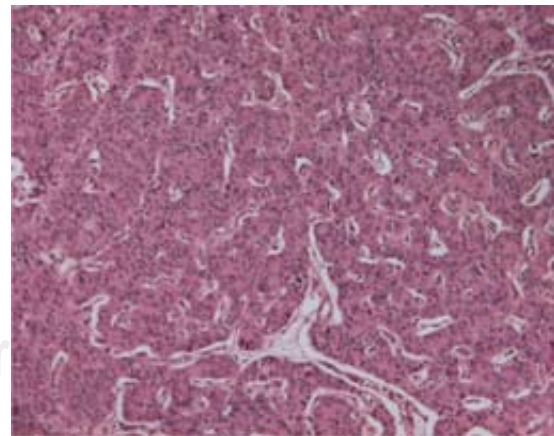


**Figura 2.** Fibrobroncoscopía. Vista macroscópica de un carcinoide bronquial típico parcialmente obstructivo de la luz bronquial.

Todos los enfermos se operaron, excepto 1 del sexo masculino con un tumor totalmente obstructivo en el bronquio del lóbulo inferior izquierdo, que se extendía hasta cerca de la carina traqueal, con atelectasia total del pulmón izquierdo, y neumonías repetitivas durante 2 años. No aceptó el tratamiento quirúrgico y solicitó su alta voluntaria.



**Figura 3.** Imagen microscópica, HE. Proliferación de células en forma organoide, separadas por septos de tejido fibroso, con proliferación vascular prominente.



**Figura 4.** Imagen microscópica, HE. Las células que conforman esta neoplasia están formadas por células con material eosinófilo, bien definido, citoplasma granular y núcleos ovoides con cromatina abierta sin mitosis.



En una enferma con carcinoide en tráquea abajo de las cuerdas vocales, casi totalmente oclusivo, primero se realizó traqueostomía para resolver la insuficiencia respiratoria aguda y posteriormente se resecó el tumor mediante una plastía traqueal que incluyó 3 cartílagos traqueales.

En otra enferma de 42 años, no fumadora, con neumonías de repetición, hemoptisis importante, insuficiencia respiratoria y atelectasia total del pulmón derecho, la TC mostró tumor traqueal distal, obstrucción al 100% del bronquio principal derecho y parcial del izquierdo y adenomegalias mediastinales; la broncoscopia confirmó un tumor endobronquial, friable, violáceo, lobulado y sangrante en el tercio inferior de la tráquea obstruyendo el 100% del bronquio principal derecho y 50% del bronquio principal izquierdo. El tumor se resecó broncoscópicamente con cucharilla, con reporte histológico de carcinoide atípico. Dada la localización tumoral que involucraba tráquea y bronquio principal derecho, con extensión hasta cerca de la carina traqueal, no se consideró candidata a neumonectomía. Regresó 2 años después con un cuadro similar y nuevamente se resecó por broncoscopia; dos años después se realizó nueva ablación tumoral, ahora por rayo láser. La enferma falleció 9 meses después con un cuadro de neumonía de focos múltiples, sepsis e insuficiencia respiratoria, con sobrevida total de 4 años 9 meses.

En un caso en el que el tumor se localizaba en la pared anterior de la porción distal del bronquio principal izquierdo se resecó el fragmento bronquial donde se encontraba el carcinoide y se reanastomosó el bronquio del lóbulo inferior; el margen quirúrgico fue negativo a neoplasia.

En otro enfermo se efectuó neumonectomía por un carcinoide localizado en el bronquio principal derecho que ocluía el 100% de su luz, cercano a la carina traqueal. Había tenido varias hemoptisis severas y se le diagnosticó, además, tuberculosis pulmonar. Falleció en el posoperatorio inmediato.

A todos los enfermos con NLM crecidos en TC, y confirmados durante la cirugía, se les realizó linfadenectomía, sin encontrar infiltración neoplásica.

Hubo 2 fallecimientos, ya referidos.

La supervivencia de los enfermos desde el momento que se les resolvió quirúrgicamente a diciembre de 2006 se llevó a cabo clínica y radiográficamente con placa simple de tórax cada 3 a 6 meses. En ese lapso no encontramos ninguna remisión, ni local mediastinal o extratorácica, pero no hay seguimiento en todos los enfermos, dadas las características socioeconómico-culturales de algunos de ellos.

## DISCUSIÓN Y COMENTARIOS

Se consideraba al carcinoide como un tumor benigno que se resolvía extirpándolo. Sin embargo, el comportamiento agresivo en algunos casos llevó a diferenciarlos en carcinoides típicos y atípicos con evolución clínica y manejo terapéutico diferente.<sup>5-7</sup> Desde el punto de vista histológico, identificar la organización celular es fácil, el problema es cuantificar el número de mitosis. Esto requiere experiencia y paciencia; no obstante, es muy importante para que el clínico decida el tratamiento a seguir.<sup>8,9</sup>

Desde el punto de vista histológico los carcinoides son tumores neuroendocrinos y comprenden:

- 1) *Carcinoide típico*: Tumor que histológicamente está organizado formando trabéculas, nichos, nidos, empalizadas, no tiene zonas de necrosis, y las mitosis son menos de  $2 \times 10 \times 2 \text{ mm}^2$  (10 HPT).
- 2) *Carcinoide atípico*: Morfología de carcinoide, con mitosis de 2 o más pero menos de  $10 \times 2 \text{ mm}^2$  (10 HPF). Las mitosis deben contarse en áreas con alta actividad mitótica, como es la periferia del tumor en donde hay mejor vascularidad. Además, presentan pleomorfismo, núcleos irregulares, o hiper celularidad con desorganización de la arquitectura, áreas de necrosis frecuentemente puntiformes.
- 3) *Carcinoma neuroendocrino de células grandes*: Morfología en palizadas, nidos, palizadas, trabéculas, con un alto grado de mitosis, más de  $11 \times 2 \text{ mm}^2$  (10 HPT), promedio de  $70 \times 2 \text{ mm}^2$  (10 HPT) amplias zonas de necrosis, morfológicamente con células de gran tamaño, baja relación núcleo-citoplasma, cromatina fina o vesicular frecuentemente con nucléolos. Algunos

tumores tienen cromatina nuclear fina y carecen de nucléolo, pero con células de gran tamaño y abundante citoplasma.

- 4) *Carcinoma de células pequeñas*: Células pequeñas, generalmente menores de 3 linfocitos pequeños. Escaso citoplasma. Núcleo con cromatina finamente granular, ausente o nucléolos escasos. Alto grado de mitosis: 11 o más de 11 x 2 mm<sup>2</sup> (10 HPF), promedio de 80 x 2 mm<sup>2</sup> (10 HPF). Necrosis frecuente en amplias zonas.<sup>4</sup>

Clínicamente el carcinoide presenta poco o ningún ataque al estado general, es de evolución clínica relativamente lenta por lo que no se sospecha, aún en presencia de neumonías repetitivas o episodios "asmáticos" en las edades de presentación y se confunde con otros diagnósticos, pero es la hemoptisis la que obliga a una investigación más detallada. La TC identifica el tumor, el estado del parénquima pulmonar distal a la obstrucción y la presencia de NLM. La broncoscopia permite verlo y hacer biopsias, frecuentemente sangrantes por ser lesiones vascularizadas;<sup>10,11</sup> la posibilidad de sangrado masivo durante la biopsia por broncoscopia ha hecho que algunos cirujanos prefieran reseccionar el tumor y posteriormente confirmar el diagnóstico histológico. La utilización más liberal de la TC y la broncoscopia permitirían diagnosticar tempranamente el tumor y, en caso necesario, confirmarlo por biopsia, abriendo la posibilidad de una resección económica.

En el presente trabajo llama la atención el predominio del sexo femenino y la no correlación con el tabaquismo, ya que sólo dos enfermas fumaron en forma importante. En cuanto a la edad, encontramos coincidencia con otros autores, ya que el carcinoide atípico se presenta a edades más tempranas que el típico con una diferencia de 10 o más años. No encontramos relación con antecedentes neoplásicos.

Los casos del carcinoide subglótico, del carcinoide localizado en la porción distal de la tráquea que se extendía hasta la carina, y el del fibrotórax por carnificación y fibrosis de ambos lóbulos, confirma que nuestros enfermos, por numerosas razones, acuden tardíamente en búsqueda de atención especializada.

Sólo en dos casos se pudo quitar el tumor extirpando un fragmento de la vía aérea, tal fue el caso del carcinoide localizado en el extremo superior de la tráquea y el caso del carcinoide localizado en el bronquio principal izquierdo, que se resolvieron con anastomosis término-terminal para rehacer la continuidad de la vía aérea.

La coexistencia de un carcinoide con tuberculosis no es frecuente. En nuestro enfermo esta situación y el mal estado general expuso a una infección agregada y a un síndrome de insuficiencia respiratoria aguda que le llevó al fallecimiento.

## CONCLUSIONES

Aunque la casuística es pequeña nos permite concluir que es importante establecer un diagnóstico histológico preciso, pues el comportamiento clínico tiene diferencias. En nuestro caso es más frecuente en las mujeres y el tabaquismo fue un factor irrelevante. Es importante efectuar un diagnóstico temprano que pueda permitir evitar resecciones pulmonares extensas por alteraciones pulmonares distales al tumor, como son la carnificación, las bronquiectasias y la fibrosis pulmonar. El ideal es la resección del tumor logrando márgenes negativos; pero su ablación por vía broncoscópica, con cucharilla, pinzas de biopsia o láser es un recurso válido en circunstancias como las descritas en nuestros enfermos. En la casuística revisada, si bien los NLM crecidos predominaron en el carcinoide atípico, en ningún caso se encontraron metástasis, pudiendo relacionarse el aumento de tamaño con las infecciones broncopulmonares. En la casuística presentada encontramos recurrencia tumoral en el caso de la resección broncoscópica sin embargo, el paciente tuvo una sobrevida cercana a cinco años. No está de más señalar que actualmente contamos con estudios gammagráficos y de tomografía por emisión de positrones que nos dan mayor información sobre la posibilidad de metástasis a distancia. Coincidimos en nuestras conclusiones finales con García-Yuste *et ál*, en el sentido de que el deterioro de la organización tumoral desde el carcinoide típico y el atípico hasta el carcinoide de células pequeñas constituyen un espectro continuo de tumores neuroendocrinos, por lo que es necesaria una observación

cuidadosa en los hallazgos histopatológicos para individualizar los distintos tipos y establecer factores pronósticos; además, agregan que el futuro de la investigación de los tumores neuroendocrinos debe enfocarse progresivamente al estudio de las diferentes anomalías genéticas y relacionarlas con diferenciaciones evidentes u ocultas que ayuden a explicar el comportamiento de los distintos grupos tumorales.<sup>12</sup>

## REFERENCIAS

1. Mezzetti M, Raveglia F, Panigalli T, et ál. *Assessment of outcomes in typical and atypical carcinoids according to latest WHO classification*. Ann Thorac Surg 2003;76:1838-1842.
2. Kulke MH, Mayer RJ. *Carcinoid tumors*. N Engl J Med 1999;340:858-868.
3. Filosso PL, Rena O, Donati G, et ál. *Bronchial carcinoid tumors: surgical management and long-term outcome*. J Thorac Cardiovasc Surg 2002;123:303-309.
4. Travis WD, Rush W, Flieder DB, et ál. *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.
5. Ciment A, Gil J, Teirstein A. *Late recurrent pulmonary typical carcinoid tumor: case report and review of the literature*. Mt Sinai J Med 2006;73:884-886.
6. Grote TH, Macon WR, Davis B, Greco FA, Johnson DH. *Atypical carcinoid of the lung. A distinct clinicopathologic entity*. Chest 1988;93:370-375.
7. Pelosi G, Rodríguez J, Viale G, Rosai J. *Typical and atypical pulmonary carcinoid tumor overdiagnosed as small-cell carcinoma on biopsy specimens: a major pitfall in the management of lung cancer patients*. Am J Surg Pathol 2005;29:179-187.
8. García-Yuste M, Matilla JM, Cueto A, et ál; and the Spanish Multi-centric Study of Neuroendocrine Tumours of the Lung for the Spanish Society of Pneumology and Thoracic Surgery (EMETNE-SEPAR). *Typical and atypical carcinoid tumours: analysis of the experience of the Spanish Multi-centric Study of Neuroendocrine Tumours of the Lung*. Eur J Cardiothorac Surg 2007;31:192-197. Epub 2006 Dec 29.
9. Chughtai TS, Morin JE, Sheiner NM, Wilson JA, Mulder DS. *Bronchial carcinoid-twenty years' experience defines a selective surgical approach*. Surgery 1997;122:801-808.
10. El Jamal M, Nicholson AG, Goldstraw P. *The feasibility of conservative resection for carcinoid tumours: is pneumonectomy ever necessary for uncomplicated cases?* Eur J Cardiothorac Surg 2000;18:301-306.
11. Cardillo G, Sera F, Di Martino M, et ál. *Bronchial carcinoid tumors: nodal status and long-term survival after resection*. Ann Thorac Surg 2004;77:1781-1785.
12. García-Yuste M, Matilla JM, Álvarez-Gago T, et ál. *Prognostic factors in neuroendocrine lung tumors: a Spanish Multicenter Study*. Spanish Multicenter Study of Neuroendocrine Tumors of the Lung of the Spanish Society of Pneumology and Thoracic Surgery (EMETNE-SEPAR). Ann Thorac Surg 2000;70:258-263.

### Correspondencia:

Dr. Rufino Echegoyen Carmona.  
Bulgaria 88, colonia Portales.  
Delegación Benito Juárez. México,  
DF., 03300 Teléfono 55-39-15-65