

Tratamiento quirúrgico de los tumores neuroendocrinos de localización broncopulmonar

José Marcelo Galbis, Juan José Mafé, Benno Baschwitz, Elena Ortega, Francisco Ignacio Aranda y José Manuel Rodríguez-Paniagua

Servicios de Cirugía Torácica y Anatomía Patológica. Hospital General Universitario de Alicante. Alicante. España.

Resumen

Introducción: El objetivo de este trabajo es revisar nuestra experiencia con los tumores neuroendocrinos de localización broncopulmonar, en especial el tipo de tratamiento quirúrgico aplicado en función del tipo histológico.

Material y métodos: Hemos realizado un estudio retrospectivo sobre 45 pacientes: 35 casos de carcinoides típicos, 6 de carcinoides atípicos, 1 *oat cell* y 3 de carcinomas de células grandes. Los tumores fueron clasificados siguiendo los criterios de Travis.

Resultados: El tratamiento quirúrgico practicado fue: 4 neumonectomías, 23 lobectomías, 6 bilobectomías, 3 resecciones atípicas por videocirugía, 7 broncoplastias con lobectomía y 2 broncoplastias sin resección pulmonar.

En el 86% de los casos el estadio fue tipo I (9 IA y 30 IB), clasificándose 5 pacientes como IIIA, y 1 como IIIB. El estudio rutinario de los pacientes incluyó: radiología de tórax, analítica completa, tomografía computarizada toracoabdominal y broncoscopia.

El seguimiento medio ha sido de 46,09 meses.

Conclusiones: La gran mayoría de tumores neuroendocrinos tratables con cirugía son de bajo grado de agresividad (carcinoides típicos). El tratamiento quirúrgico también es el de elección en la mayoría de los carcinoides atípicos, aunque en éstos el grado de agresividad es mayor, al provocar diseminación ganglionar locoregional o metástasis en mayor proporción que los anteriores.

En los carcinomas de célula grande con diferenciación neuroendocrina y en los carcinomas de células pequeñas, el tratamiento óptimo no está bien definido, aunque la cirugía parece ser una opción que debe plantearse siempre que sea posible, combinada o no con otras terapias.

Palabras clave: Tumores neuroendocrinos. Carcinoides. Broncoplastia.

SURGICAL TREATMENT OF BRONCHOPULMONARY NEUROENDOCRINE TUMORS

Introduction. The aim of this study was to review our experience with bronchopulmonary neuroendocrine tumors, especially the type of surgical treatment applied according to histological type.

Material and methods. We performed a retrospective study of 45 patients (35 typical carcinoid tumors, 6 atypical carcinoid tumors, 1 oat cell tumor and 3 large cell carcinomas). The tumors were classified using Travis' criteria.

Results. Surgical treatment consisted of 4 pneumonectomies, 23 lobectomies, 6 bilobectomies, 3 video-assisted atypical resections, 7 bronchoplasties with lobectomy, and 2 bronchoplasties without lung resection.

In 86% of the cases stage was type I (9 were IA and 30 were IB). Five patients were classified as IIIA and one as IIIB. Routine investigations included chest x-ray, complete laboratory investigations, thoracic-abdominal computerized axial tomography and bronchoscopy.

The mean follow-up was 46.09 months.

Conclusions. Most surgically treatable neuroendocrine tumors are low-grade (typical carcinoid tumors). Surgery is also the treatment of choice in most atypical carcinoid tumors, although these tumors are more aggressive, producing locoregional lymph node dissemination or metastases to a greater extent than typical carcinoid tumors.

The optimal treatment of large cell carcinomas with neuroendocrine differentiation and small cell carcinomas is not well defined, although surgery seems to be an option that should be considered whenever possible, whether alone or combination with other therapies.

Key words: Neuroendocrine tumors. Carcinoid. Bronchoplasty.

Correspondencia: Dr. J.M Galbis Caravajal.
Servicio de Cirugía Torácica. Hospital General Universitario.
Maestro Alonso, 109. 03010 Alicante. España.
Correo electrónico: galbis_jos@gva.es

Manuscrito recibido el 17-2-2003 y aceptado el 26-6-2003.

Introducción

Los tumores neuroendocrinos (TNE) comprenden un grupo heterogéneo de tumores¹. Como consecuencia de la diversidad clínica y del pronóstico, la clasificación ini-

cial sufrió diversas modificaciones. Sabemos que el pulmón normal contiene una población celular de células neuroendocrinas, aunque de significado incierto.

Los tumores carcinoides fueron descritos por primera vez por Laennec en 1831. Langerhans, en 1869, y Kultschitsky, en 1897, identificaron la presencia de células neuroendocrinas en el páncreas y mucosa gástrica². Sin embargo, no fueron establecidos como entidad clinicopatológica propia hasta 1930, por Kramer³. La distinción entre tumores carcinoides típicos y atípicos se llevó a cabo en la década siguiente, con los trabajos de Engelbreth-Holm⁴, pero fue en 1972 cuando quedó claramente delimitado⁵ un subgrupo de pacientes con diagnóstico de tumor carcinoide atípico, caracterizados por una mayor actividad mitótica y un pleomorfismo nuclear, con mayor tendencia al desarrollo de metástasis y menor supervivencia.

Actualmente, los TNE pulmonares son divididos en 4 subgrupos basados en la clasificación introducida por Travis et al en 1991⁶, modificada por Dresler et al en 1997⁷: tumor carcinoide típico (carcinoma neuroendocrino grado 1) (CNE), tumor carcinoide atípico (CNE grado 2), carcinoma de célula pequeña (CNE grado 3, tipo célula pequeña) y carcinoma neuroendocrino de células grandes (CNE grado 3, tipo célula grande).

Los avances en los tests de laboratorio e inmunohistoquímicos de las décadas siguientes permitieron identificar una serie de productos secretados por este tipo de células.

Los tumores carcinoides (típicos y atípicos) comprenden el 85% de los TNE. Tienden a localizarse centralmente, presentando diversos síntomas, como tos, hemoptisis y disnea. La cirugía ha demostrado ser el tratamiento de elección⁸. Los carcinomas incluidos en los TNE son más agresivos que los anteriores, con una diseminación de la enfermedad en cortos períodos de tiempo. El papel de la cirugía en este tipo de tumores es más limitado, y debe ser aplicado, en la mayoría de las veces, junto a la quimioterapia y/o la radioterapia⁹.

En este tipo de tumores queda abierto un capítulo, actual reto para los patólogos¹⁰: la aplicación de técnicas moleculares para medir las diferencias existentes entre los diferentes tipos de TNE como, por ejemplo, la retrotranscripción y posterior análisis con amplificación en cadena de la polimerasa (RT-PCR)¹¹. El estudio en pequeñas muestras tisulares será de gran importancia para un correcto diagnóstico desde el inicio de la enfermedad, y su manejo terapéutico adecuado.

Presentamos nuestra experiencia en el tratamiento quirúrgico de los TNE de localización pulmonar tratados por nuestro servicio durante un período de 7 años.

Material y métodos

El objetivo del estudio es revisar los casos de TNE tratados mediante cirugía como procedimiento único o combinado con quimioterapia o radioterapia. Incluimos 45 pacientes tratados entre abril de 1995 y agosto de 2002.

Los datos fueron obtenidos de forma retrospectiva consultando las historias clínicas. Los tumores fueron clasificados siguiendo los criterios de Travis⁶. Los casos con la morfología característica de los tumores carcinoides, con menos de 2 mitosis por 10 campos de gran aumento (CGA) y sin necrosis fueron clasificados como tumor carcinoide típico. Los casos con arquitectura neuroendocrina, con 2-10 mitosis

por 10 CGA y/o presencia de necrosis fueron clasificados como tumor carcinoide atípico. Los tumores con características neuroendocrinas con más de 10 mitosis por 10 CGA fueron tipificados como carcinoma neuroendocrino de célula grande. En todos los casos se realizó un estudio inmunohistoquímico mediante la técnica de estreptavidina peroxidasa, con diaminobenzidina como cromógeno, en un inmunoténedor automático Techmate 500. Se aplicaron los siguientes anticuerpos: cromogranina A (1:60), sinaptofisina (1:50), citoqueratina AE1:AE3 (1:100) y Ki67 (1:100). Sólo los casos con inmunotinción superior al 5% fueron consideradas positivas. El examen fue realizado por dos observadores en un microscopio de multiobservación Olympus BX50. Se llevó a cabo un seguimiento de los pacientes y el estudio se cerró en septiembre de 2002.

Resultados

Durante el período referido se han tratado mediante resección pulmonar un total de 45 pacientes con TNE de localización pulmonar, 42 mediante toracotomía y 3 casos mediante videocirugía.

La relación por sexos fue de 20 varones y 25 mujeres, con una edad media de $47,98 \pm 18,32$ años (rango, 13-76). Catorce pacientes refirieron hábito tabáquico en el momento del diagnóstico.

El estudio rutinario de los pacientes incluyó: radiología de tórax, analítica completa, tomografía computarizada (TC) toracoabdominal y broncoscopia. La broncoscopia preoperatoria permitió visualizar el tumor en 28 casos (62,2%), resultando diagnóstica en 22 ocasiones. En un paciente se practicó una broncoscopia rígida (diagnóstica), ante la falta de diagnóstico con la flexible. En 4 ocasiones se practicó una punción transtorácica (PAAF), que fue diagnóstica en 2 pacientes. En el resto de casos, el diagnóstico fue operatorio.

En 27 pacientes se presentaron síntomas; los más frecuentes fueron: tos (16 casos), hemoptisis (5 casos), neumonía (5 casos) y disnea (un caso). Ningún paciente refirió síndrome carcinoide. En 18 pacientes el diagnóstico fue un hallazgo casual tras practicar una radiografía de tórax.

El patrón radiológico predominante fue: en 20 casos, un nódulo pulmonar solitario, en 11 pacientes una masa pulmonar, en 10 casos una atelectasia, y en 4 pacientes una condensación pulmonar. La localización del tumor se refleja en la tabla 1. En la tabla 2 aparecen las características de los pacientes de la serie.

A todos los pacientes se les realizó una cirugía con criterios de resección completa, y en los casos de toracotomía se practicó una linfadenectomía mediastínica. En 3 casos se practicó una segmentectomía atípica por tratarse de pacientes de edad avanzada con nódulos periféricos no diagnosticados, pese a la realización de una punción transtorácica y broncoscopia, siendo diagnóstica la resección por videocirugía; en estos casos no se practicó la linfadenectomía.

TABLA 1. Localización tumoral

Localización	LSD	LM	LID	LSI	LII	Endobronquial
N.º de pacientes	8	7	8	3	10	9
%	17,8	15,6	17,8	6,7	22,2	20

LSD: lóbulo superior derecho; LM: lóbulo medio; LID: lóbulo inferior derecho; LSI: lóbulo superior izquierdo; LII: lóbulo inferior izquierdo.

TABLA 2. Características de los pacientes y tratamiento quirúrgico aplicado

	Típico	Atípico	Oat cell	Célula grande
Sexo (V/M)	15/20	3/3	0/1	2/1
Cirugía				
Neumonectomías	0	2	0	2
Lobectomías	17	4	1	1
Bilobectomías	4	2	0	0
Videotoracoscopia	3	0	0	0
Broncoplastia con lobectomía	7	0	0	0
Broncoplastia sin resección	2	0	0	0
Estadificación				
IA	9	0	0	0
IB	24	4	1	1
IIIA	1	2	0	2
IIIB	1	0	0	0
Vivos	34	4	0	2
Metástasis	0	2	1	1
Fallecimientos	1	2	1	1

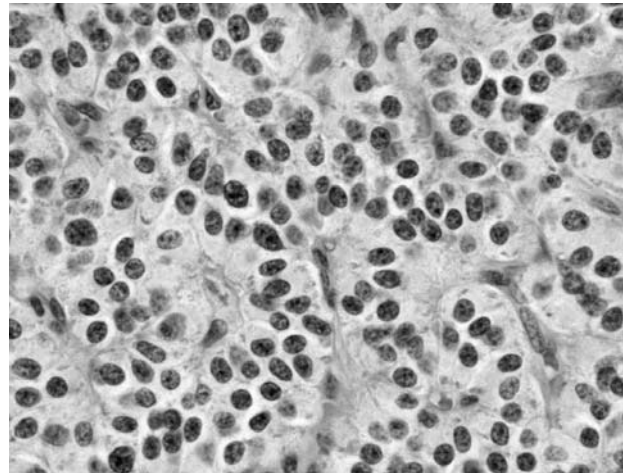


Fig. 1. Tumor carcinoide típico. Arquitectura trabecular, sin figuras de mitosis (HE 400).

El tamaño tumoral medio fue de $3 \pm 1,7$ cm (rango, 1-6). El diagnóstico definitivo fue: carcinoide típico en 35 casos (77,8%) (fig. 1); carcinoide atípico en 6 pacientes (13,3%); carcinoma de célula grande en 3 casos (6,7%) y un caso de *oat cell*. Este último fue diagnosticado tras la resección de la pieza de lobectomía. En todos los casos se observó positividad para cromogranina A (fig. 2) y/o sinaptofisina.

Un paciente con carcinoma neuroendocrino recibió quimioterapia neoadyuvante, y se le practicó una neumonectomía con posterioridad, al tratarse de un tumor de localización en el bronquio principal izquierdo.

El seguimiento medio ha sido de 46,09 meses (rango, 3-92). En 4 casos se constató la presencia de metástasis: en una ocasión de tipo ósea (carcinoide atípico), un caso en la pared torácica (*oat cell*) y en otros 2 pacientes hepática (un carcinoide atípico y uno neuroendocrino). Todos estos pacientes recibieron quimioterapia postoperatoria y fallecieron en un intervalo inferior a los 2 años desde la cirugía. Otro paciente con carcinoide típico falleció por causa ajena a la enfermedad estudiada. No hubo mortalidad perioperatoria.

Discusión

Los TNE están constituidos por diversos tumores, agrupados en 4 variedades según la clasificación de Travis⁶. La gran mayoría de TNE tratables con cirugía presentan un bajo grado de agresividad y corresponden a los que se agrupan bajo el epígrafe de "tumores carcinoides típicos"¹². En nuestra serie llegaron a alcanzar el 77% del total. En un trabajo multicéntrico que incluía 361 casos de TNE los carcinoides típicos alcanzaban el 85%¹³. Poseen una escasa invasión linfática, es rara la presencia de metástasis asociadas¹⁴, y son los de mejor pronóstico del grupo.

El tratamiento quirúrgico también es el de elección en la mayoría de los carcinoides atípicos, aunque en éstos el grado de agresividad es mayor, al provocar disemina-

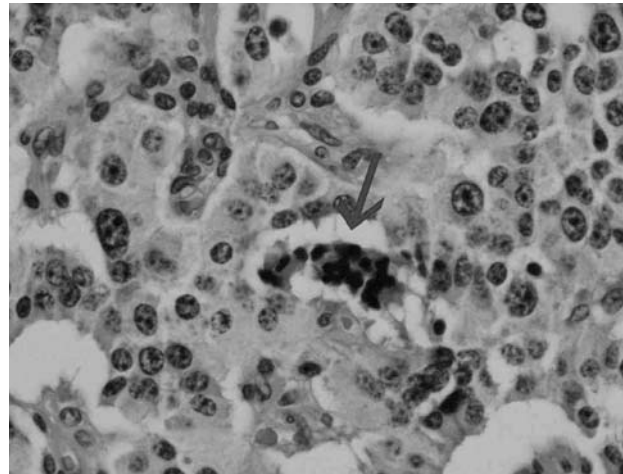


Fig. 2. Tumor carcinoide atípico. Arquitectura característica de tumor endocrino, con presencia de áreas de necrosis (flecha) (HE 400).

ción ganglionar locorregional o metástasis en mayor proporción que los anteriores.

En los carcinomas de células grandes con diferenciación neuroendocrina, el tratamiento óptimo no está bien definido¹⁵, aunque la cirugía parece ser una opción que debe plantearse siempre que sea posible, combinada o no con otras terapias.

El tratamiento quirúrgico de los carcinomas de células pequeñas puede plantearse en los pacientes en estadio I, II y algunos IIIA con enfermedad limitada¹⁶, aunque con peor supervivencia que los otros patrones histológicos comentados. En nuestra serie, el caso citado con este diagnóstico fue obtenido en el transcurso de la toracotomía, para completar la cirugía, y el paciente falleció en un corto espacio de tiempo.

El tratamiento quirúrgico aplicado en la mayoría de los casos fue la lobectomía, tal como reflejan la mayoría de las series publicadas^{17,18}. En nuestro caso representó el 64,4% de los procedimientos (23 lobectomías + 6 bi-

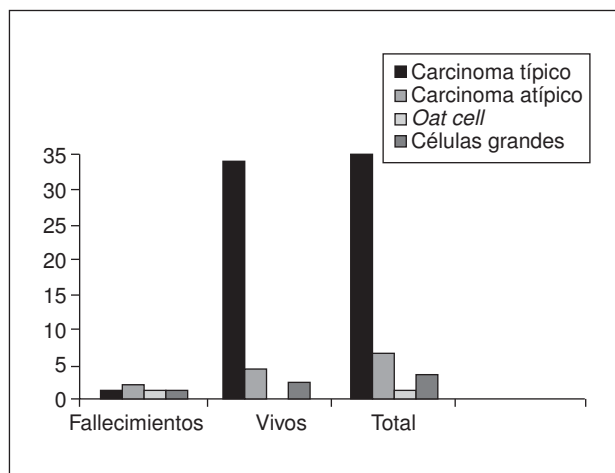


Fig. 3. Estado actual de los pacientes según el tipo histológico.

lobectomías), a los que hay que añadir los 7 casos de lobectomía con broncoplastia, por lo que alcanzó el 80% de los tratamientos quirúrgicos. Pensamos que las broncoplastias serían una indicación *per se* en el caso de los carcinoides típicos, e independientemente del grado de compromiso de función pulmonar. En todos los casos en que realizamos broncoplastia, con o sin resección del parénquima pulmonar, se trató de carcinoides típicos. Es un procedimiento idóneo que permite obviar las neumonecromías debido a la ausencia de invasión de la mucosa bronquial más allá del propio lecho de implantación, característico de estos tumores^{11,18}.

Procedimos a la resección de nódulos pulmonares no filiados por videotoroscopia en 3 ocasiones. Todos ellos estaban localizadas en el tercio externo de la superficie pulmonar, sin afección endobronquial y en pacientes con edades de 63, 64 y 74 años con comorbilidad añadida. En ellos el diagnóstico fue de carcinoide típico, pese a la localización no habitual de los mismos. Debido a la ausencia de adenopatías en la TC preoperatoria, la resección por márgenes sanos y la comorbilidad asociada (cardiopatía isquémica, obesidad y bronquitis crónica) no completamos la lobectomía tras el diagnóstico definitivo. Estos pacientes se encontraban libres de enfermedad a los 11, 52 y 63 meses de seguimiento.

En cuanto a la estadificación tumoral TNM¹⁹, la mayor parte de las ocasiones fueron estadios I (86%). En 5 casos se clasificaron como IIIA, debido a adenopatías mediastínicas positivas, y un caso como IIIB por afección mediastínica en contigüidad. Como en el caso de los carcinomas broncogénicos, la afección ganglionar es un factor con alto índice pronóstico adverso²⁰.

En nuestra serie, los casos en los que el diagnóstico fue carcinoide típico (un paciente), no aplicamos tratamiento adyuvante y en el seguimiento no se ha apreciado progresión de la enfermedad. En los carcinoides atípicos se diagnosticó una afección mediastínica tras la linfadenectomía en 2 casos.

En los pacientes con carcinoma de células grandes y ganglios mediastínicos afectados en la cirugía (N2) se administró quimioterapia adyuvante. En uno de ellos (li-

bre de enfermedad, con un seguimiento de 5 meses) se administró quimioterapia neoadyuvante por afección mediastínica clínica (corroborado con afección de grupo subaórtico en la cirugía) y se completó el tratamiento tras la misma. Al otro paciente con carcinoma de células grandes y ganglios mediastínicos positivos en la cirugía se aplicó radioterapia postoperatoria, detectándose metástasis hepáticas a los 11 meses de la cirugía, por lo que pasó a recibir quimioterapia y falleció a los 3 meses de finalizar el tratamiento a causa de una progresión de la enfermedad (fig. 3).

Algunos autores²¹ son partidarios del tratamiento adyuvante sistemático en los casos de afección mediastínica, independientemente del grupo histológico de que se trate; sin embargo, nosotros compartimos la opinión de los grupos¹³ que no aplican tratamiento adyuvante sistemático al detectar una enfermedad ganglionar tras la cirugía, sino cuando se detecta una progresión de la enfermedad.

En el seguimiento se diagnosticaron metástasis en 4 ocasiones (2 hepáticas, una en la pared torácica y otra ósea). En 2 casos el diagnóstico fue de carcinoide atípico, y el intervalo libre de enfermedad medio de 19 meses (rango, 3-48). Recordemos que en la serie el número de carcinoides atípicos fue de 6; por tanto, en el 33% de ellos la enfermedad progresó.

Un paciente con carcinoma de células grandes presentó metástasis hepática; otro se encuentra libre de enfermedad (aunque recibió quimioterapia neoadyuvante), y el tercero se encuentra también libre de enfermedad a los 16 meses de la cirugía, único tratamiento practicado en este caso.

El paciente con diagnóstico de *oat cell* falleció a los 4 meses de la cirugía por progresión metastásica de la enfermedad en la pared torácica.

Bibliografía

- Cooper WA, Thourani VH, Gal A, Lee RB, Mansour KA, Miller J. The surgical spectrum of pulmonary neuroendocrine neoplasms. *Chest* 2001;119:14-8.
- Creutzfeldt W. Historical background and natural history of carcinoids. *Digestion* 1994;55 (Suppl):3-10.
- Kramer R. Adenoma of bronchus. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1930; 39:675-89.
- Engelbreth-Holm J. Bening bronchial adenomas. *Acta Chir Scand* 1944;90:383-409.
- Arrigoni MG, Woolner LB, Bernatz PE. Atypical carcinoid tumors of the lung. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1972;64:413-21.
- Travis WD, Linnoila RI, Tsokos MG. Neuroendocrine tumors of the lung with proposed criteria for large-cell neuroendocrine carcinoma: an ultrastructural, immunohistochemical and flow cytometric study of 35 cases. *Am J Surg Pathol* 1991;15:529-53.
- Dresler CM, Ritter JH, Patterson GA, Ross E, Biley MS, Wick MR. Clinical-pathologic analysis of 40 patients with large cell neuroendocrine carcinoma of the lung. *Ann Thorac Surg* 1997;63:180-5.
- Huang Q, Muzitansky A, Mark EJ. Pulmonary neuroendocrine carcinomas. *Arch Pathol Lab Med* 2002;12:545-53.
- Kulke MH, Mayer RJ. Carcinoid tumors. *N Engl J Med* 1999;340: 858-68.
- Flieder DB. Neuroendocrine tumors of the lung: recent developments in histopathology. *Curr Opin Pulm Med* 2002;8:275-80.
- Westerman BA, Neijenhuis S, Poutsma A, Steenbergen RD, Breuer R, Egging M, et al. Quantitative reverse transcription-polymerase chain reaction measurement of HASH1 (ASCL1), a marker for small cell lung carcinomas with neuroendocrine features. *Clin Cancer Res* 2002;8:1082-6.

12. Skuladottir H, Hirsch FR, Hansen H, Olsen J. Pulmonary neuroendocrine tumors: incidence and prognosis of histological subtypes. A population-based study in Denmark. *Lung Cancer* 2002;37:127-35.
13. Weissberg D. Bronchial gland tumors. En: Griffith Pearson F, editor. *Thoracic surgery*. New York: Churchill & Livingstone, 1995.
14. García Yuste M, Matilla J, Álvarez-Gago T, Duque JL, Heras F, Cerezal JL, et al. Prognostic factors in neuroendocrine lung tumors: a spanish multicenter study. *Ann Thorac Surg* 2000;70:258-63.
15. Takei H, Asamura H, Maeshima A, Suzuki K, Kondo H, Niki T, et al. Large cell neuroendocrine carcinoma of the lung: a clinico pathologic study of eighty-seven cases. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2002; 124:285-92.
16. Szciesny TJ, Szciesna A, Shepherd FA, Ginsberg RJ. Surgical treatment of small cell lung cancer. *Semin Oncol* 2003;30:47-56.
17. Travis WD, Rush W, Flieder DB. 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;22:934-44.
18. Thomas CH, Tazelaar H, Jett JR. Typical and atypical pulmonary carcinoids. *Chest* 2001;119:1143-50.
19. Mountain CF. Revisions in the international system for staging lung cancer. *Chest* 1997;111:1710-7.
20. Cerilli LA, Ritter JH, Mills SE, Wick MR. Neuroendocrine neoplasms of the lung. *Am J Clin Pathol* 2001;116(Suppl):65-96.
21. Martini N, Zaman M, Bains M. Treatment and prognosis in bronchial carcinoid involving regional lymph nodes. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1994;107:1-7.