

## CARCINOMA BRONQUIOLOALVEOLAR

*José A. Mainieri Hidalgo\**

### RESUMEN

El carcinoma bronquioloalveolar es una variedad de adenocarcinoma que ha sido motivo de gran controversia. Varios investigadores proponen la existencia de dos variedades diferentes sin haberse propuesto formalmente una subclasificación. Se presenta un estudio clínico retrospectivo de 77 pacientes, 40 hombres y 37 mujeres, estudiados y tratados en el Centro de Cáncer M.D. Anderson de la Universidad de Texas durante el período de enero de 1982 a diciembre de 1988. La edad promedio fue de 62.9 años y la relación hombre-mujer de 1.8 a 1.

En este estudio se identificaron dos tipos clínicos diferentes de carcinoma bronquioloalveolar. Uno que se presentó con poca sintomatología, en la radiografía una lesión bien circunscrita, más periférica que central, y con buena sobrevida cuando fue resecada completamente, 61.1% a 5 años, para el Estadio I.

En el otro tipo, 22% de los casos, el cuadro clínico fue de presentación aguda; tos, fiebre y abundante producción de moco. Radiológicamente se observó un infiltrado difuso extenso, con broncograma aéreo. Este, fue interpretado inicialmente como una bronconeumonía en el 87.5% de los casos; pero ante una evolución tórpida, el estudio endoscópico del árbol bronquial permitió fácilmente obtener material para estudio histológico pues la lesión crece a lo largo de las paredes alveolares. El pronóstico es malo; los casos operados recidivaron en la mitad del tiempo que los localizados y la radioterapia y quimioterapia no mostró prolongar la vida.

Palabras clave: **Tumores pulmonares, carcinoma bronquioloalveolar**

### SUMMARY

Bronchioloalveolar carcinoma is the most controversial type of lung cancer. Several reports have been published regarding the existence of two different types, but there is not a formal subclassification. A retrospective review of all clinical information for 77 patients treated primary at the University of Texas M.D. Anderson Cancer Center (UTMDACC) during the period of January 1982 through December 1988 was made. There were 40 males and 37 females with a ratio of 1.8:1. The median age was 62.9 years.

Two clinical types of bronchioloalveolar carcinoma were found. One is a good circumscribed lesion, more peripheral than central; poor or not symptomatic and well prognosis after complete resection, 61.1% 5 years survival for E-I. The diffuse type, 22% of the cases, has an acute clinical presentation with gross mucus production. The X rays showed an extensive infiltrate with air bronchogram. In 87.5% of the cases radiological findings were misinterpreted as a pneumonia. This clinical presentation was related with poor prognosis, the surgical patients had recurrence in half the time compare to localized type. Radiotherapy and chemotherapy did not show benefit in the survival rate.

Key Words: **Lung Neoplasms, Bronchioloalveolar carcinoma.**

## INTRODUCCION

El carcinoma bronquioloalveolar ha sido el tipo histológico de carcinoma pulmonar más controversial en todos sus aspectos: origen celular, comportamiento biológico y clasificación. Tanto, que existen varios autores que niegan incluso su existencia como una entidad propia (1, 2, 3). No obstante es ampliamente reconocido como una variedad de adenocarcinoma y como tal se encuentra clasificado por la Organización Mundial de la Salud (4).

El término de carcinoma bronquioloalveolar fue utilizado primero por Liebow en 1960 (5), quien sugirió este nombre para denominar un tipo específico de carcinoma pulmonar que venía siendo llamado de 36 formas diferentes.

Inicialmente el término es utilizado para clasificar una variedad individual de carcinoma pulmonar periférico que se caracteriza por crecer en las paredes de los conductos y sacos alveolares y que no causa mayor alteración del intersticio pulmonar. Posteriormente se incluye como una variedad de adenocarcinoma hasta la fecha. Mucho se discutió si debía o no ser considerado aparte, sin embargo el interés se ha centrado en su presentación clínica y pronóstico.

Es en este aspecto en el que hemos orientado nuestra atención ya que hay en la literatura varias publicaciones que se refieren al carcinoma bronquioloalveolar como dos entidades diferentes (6,7,8). Uno es aquel que se presenta como un nódulo periférico bien delimitado, con poca sintomatología (9) y que tiene muy buena evolución con la resección quirúrgica (10,11,12).

El otro tipo es el que se presenta como un infiltrado difuso; considerado inicialmente como una bronconeumonía, pero que por su evolución tórpida, se investiga y fácilmente se obtiene el diagnóstico, ya que por crecer en las paredes alveolares, la citología es usualmente positiva y la biopsia se obtiene fácilmente. Este tipo se caracteriza histológicamente por una gran producción de moco que se manifiesta clínicamente con expectoración abundante, lo que ayuda a confundir el cuadro (13). El objetivo de este estudio es el comprobar o no la existencia de estos dos tipos diferentes de carcinoma bronquioloalveolar desde el

punto de vista clínico y sobre todo si se puede o no, relacionar uno con buen pronóstico y viceversa.

## MATERIALES Y METODOS

Se trata de un estudio retrospectivo de todos los pacientes con el diagnóstico de carcinoma bronquioloalveolar que recibieron su tratamiento primario en la Universidad de Texas M.D. Anderson Cancer Center (UTMDACC) desde el primero de enero de 1982 al 31 de diciembre de 1988. El cuadro 1 muestra el total de la población de la cual se tomaron los pacientes para este estudio.

En los 77 pacientes que no habían recibido tratamiento previo y que se incluyeron en esta revisión, se confirmó el diagnóstico de carcinoma bronquioloalveolar.

La lista de pacientes se obtuvo de la base de datos del Departamento para Estudio de Pacientes admitidos en el UTMDACC.

Cuadro 1  
CARCINOMA BRONQUIOLOALVEOLAR.  
TOTAL DE CASOS

<b>Pacientes tratados en UTMDACC</b>		<b>101</b>
Sin tratamiento previo	77	
Con tratamiento previo	24	
<b>Pacientes que no recibieron tratamiento</b>		<b>111</b>
Previamente tratados	90	
No tratados	21	
<b>Total</b>		<b>212</b>

## Clasificación

El diagnóstico histológico de carcinoma bronquioloalveolar fue realizado de acuerdo a los criterios de la OMS, 1981 (4)

La clasificación clínica y quirúrgica fue hecha con el Sistema Internacional para Clasificación del Cáncer Pulmonar adoptado por la Unión Americana contra el Cáncer American Joint Cancer Comite(AJCC) y la Unión Internacional Contra el Cáncer (UICC) (14-15).

El estadio clínico se basó en los resultados del examen físico, radiografía anteroposterior y lateral de tórax, tomografía lineal, tomografía computarizada de tórax y abdomen; del gamma de hueso, cerebro e hígado; resonancia magnética: broncoscopia y mediastinoscopia o mediastinotomía. No a todos los pacientes se les realizó todos los estudios antes mencionados.

Los ganglios linfáticos fueron clasificados de acuerdo a la nomenclatura del AJCC, modificada por Naruke (16).

**Recolección de datos**

Se elaboró un formato para recolectar 157 variables clínicas de los expedientes de los 77 pacientes. Entre ellas: historia de tabaquismo; presentación inicial de la enfermedad, esto es: proceso difuso infiltrativo o tumor circunscrito con bordes definidos y diámetros medibles; tamaño del tumor; localización y extensión; compromiso pleural; evidencia clínica de metástasis a ganglios linfáticos regionales; hallazgos de la broncoscopia y mediastinoscopia; tratamiento, incluyendo detalles de la cirugía y resultado de la disección linfática; patrón de recidiva y sobrevida.

Se definió como resección completa cuando a juicio del cirujano no había quedado tumor residual, los márgenes quirúrgicos fueron histológicamente negativos y el ganglio linfático más distal disecado se encontraba libre de tumor.

**Método estadístico**

Los datos fueron analizados usando el paquete estadístico SPSS-X. Las curvas de sobrevida, período libre de enfermedad, pruebas de significancia estadística entre los grupos, fueron calculados usando análisis de sobrevida (17).

**RESULTADOS**

Se encontró que las mujeres ocuparon una proporción importante del grupo en estudio con un 49.9% (37/77). La edad promedio fue de 62.9 años. Sesenta pacientes (80%) tenían historia de tabaquismo, menos que el 90% reportado usualmente.

El 60% (46/77) tenía síntomas como tos, disnea y dolor torácico. En 12 pacientes la enfermedad se presentó como una neumonía no resuelta (15.6%). El tumor pulmonar fue encontrado como un hallazgo incidental en el estudio por otra enfermedad o en el examen médico de rutina en el grupo de 31 pacientes asintomáticos.

La mayoría de los pacientes presentaron un nódulo o masa bien delimitada en la radiografía simple (cuadro 2), 75% de localización periférica y 60% en los lóbulos superiores.

Se clasificó como enfermedad difusa aquellos pacientes con infiltrados o lesiones mal definidas. En 5 pacientes solo un lóbulo comprometido, en 8 más de un lóbulo y en 4 ambos pulmones.

Todos los pacientes excepto 2 con enfermedad difusa se presentaron con síntomas de una neumonía no resuelta, sin haberse observado obstrucción bronquial en la broncoscopia.

Cuadro 2  
PRESENTACION INICIAL  
CARCINOMA BRONQUIOLOALVEOLAR

	Número	Porcentaje
Nódulo solitario o masa	46	59.7
Nódulos múltiples		
Mismo lóbulo	1	1.3
Más de 1 lóbulo, unilateral	2	2.6
Bilateral	10	13.0
Enfermedad difusa	17	22.1
Hallazgo quirúrgico	1	1.3
<b>Total</b>	<b>77</b>	<b>100.0</b>

En los pacientes con más de un nódulo unilateral se encontró que un granuloma, en otro una de las lesiones era un carcinoma epidermoide primario sincrónico. En el resto, el tumor más grande se tomó como primario y los más pequeños como metástasis.

Entre los pacientes con enfermedad bilateral, cinco pacientes presentaron tumores bronquioloalveolares que se consideraron múltiples prima-

rios; tres pacientes con tumores de diferente tipo histológico, siendo el otro adenocarcinoma en dos casos y células claras en uno. Los otros dos pacientes, por no poder sustentarse multicentricidad se consideraron como lesiones metastásicas.

En un paciente el tumor fue encontrado y resecado durante una esofagectomía.

**Estadíos**

El porcentaje de distribución de los pacientes de acuerdo al estadio clínico y quirúrgico (patológico) se muestra en el cuadro 3. Los dos grupos más grandes corresponden al estadio I y IV. Entre este último estadio 12 pacientes tenían metástasis al pulmón contralateral y 8 extratorácicos.

En 61 pacientes se realizó toracotomía y resección pulmonar. La migración de estadio después de la cirugía con una evaluación más precisa fue igual en ambas direcciones. En el grupo con estadio clínico I, 2 cambiaron a estadio II y 4 a IIIa después de cirugía. Siete pacientes con estadio clínico II y 3 con IIIa, pasaron a estadio I y 2 del grupo con estadio clínico II avanzaron a IIIa. La metástasis a ganglios linfáticos del mediastino se identificó clínicamente en 4 pacientes con enfermedad MO, pero se confirmó en 9 durante la cirugía. Entre los 4 pacientes con metástasis que fueron operados, 3 tenían metástasis contralaterales y uno a suprarrenal, no conocida preoperatoriamente.

**Cuadro 3**  
**CARCINOMA BRONQUIOLOALVEOLAR**  
**SEGUN ESTADIOS**

Estadio	Clínico		Quirúrgico	
	Número	Porcentaje	Número	Porcentaje
I	37	48.1	43	70.5
II	10	13.0	3	4.9
IIIa	4	5.2	10	16.4
IIIb	5	6.5	1	1.6
IV	20	26.4	4	6.6
No clas.	1	1.2	-	-
<b>Total</b>	<b>77</b>	<b>100.00</b>	<b>61</b>	<b>100.00</b>

**Tratamiento**

Sesenta y un pacientes (79%) recibieron tratamiento quirúrgico. Se practicó segmentectomía en 25; lobectomías en 29; neumonectomía en 3 y resección en bloque con pared torácica en 4. No hubo muertes quirúrgicas. La resección se consideró completa en 51 pacientes, en 2 se reportó márgenes quirúrgicos positivos y en 8 el ganglio mediastínico más distal disecado fue reportado como positivo. En 48 pacientes la cirugía fue el único tratamiento y en 13 se utilizó terapia combinada: 7 cirugía y quimioterapia y 6 cirugía, radiación y quimio o inmunoterapia. Nueve pacientes recibieron quimioterapia como único tratamiento; 4 radioterapia y 3 combinación de radio y quimioterapia.

**Sobrevida**

Como es de esperar, los pacientes en estadio I con resección completa, tuvieron mejor supervivencia, 61.6% a cinco años. El tiempo promedio en que se presentó una recurrencia para todos los pacientes es de 23.5 meses y para los que tuvieron una resección aparentemente completa fue de 48.8 meses. En el cuadro 4 se muestra el tiempo medio esperado de supervivencia.

**Cuadro 4.**  
**SOBREVIDA DEL CARCINOMA**  
**BRONQUIOLOALVEOLAR**

Estadio	Nº	Supervivencia	
		% 5 años	media (meses)
I	36	60.5	60.0
II	11	0.0	31.2
IIIa	4	0.0	33.0
IIIb	5	0.0	18.8
IV	20	0.0	15.7
todos	77	30.9	33.0

**Recurrencia**

En 48 pacientes, 62.3% se demostró enfermedad recidivante. El tiempo promedio en que se presentó la recidiva para todos los pacientes fue de 23.5 meses y para los que tuvieron una resección aparentemente completa fue de 48.8 meses. En-

tre los pacientes con resección completa hubo 18 documentadas, en 11 pacientes, 61.1% recidiva local y en 7, 38.8% metástasis a distancia.

El tiempo promedio de recurrencia para los pacientes con enfermedad difusa fue menor que para los bien delimitados. En el cuadro 5 se muestran los resultados.

Cuadro 5  
TIEMPO MEDIO DE RECIDIVA SEGUN TIPO

Estadio	Nº	Localizado meses	Nº	Difuso meses
I	32	53.4	4	34.5
II	10	21.0	4	34.5
IIIa	2	42.0	2	33.0
IIIb	2	27.0	3	18.8
IV	13	15.2	7	4.5

**DISCUSION**

Encontramos que efectivamente hay dos tipos clínicos muy diferentes de carcinoma bronquioloalveolar; uno que es poco sintomático o que se encuentra incidentalmente; radiológicamente se observa un nódulo o masa de bordes bien definidos y la resección quirúrgica se acompaña de una mayor sobrevida.

El tipo difuso por el contrario se presenta con un cuadro agudo, ataque al estado general, producción abundante de moco y radiológicamente un infiltrado extenso que en casi todos los casos fue interpretado inicialmente como bronconeumonía. La cirugía en este caso no es de utilidad y no pudimos demostrar mejoría significativa con radioterapia ni quimioterapia.

Este tipo agresivo de tumor no es frecuente, correspondió en nuestro estudio sólo a un 22.1% de todos los casos.

Se ha discutido que este último podría corresponder a una etapa avanzada de cualquier carcinoma bronquioloalveolar que se inició como un nódulo solitario (19). Sin embargo llama la aten-

ción, no haber encontrado un mayor número de casos intermedios en una muestra bastante significativa, presentándose en todos los casos una situación fácilmente identificable como tumor bien delimitado o un infiltrado difuso muy extenso. Muchos de los pacientes con enfermedad difusa tenían estudios radiológicos del tórax previos que no mostraban tumor presente.

Otro aspecto en discusión es, si el infiltrado corresponde a una neumonitis por obstrucción de la luz bronquial. Como ya se mencionó en el apartado de los resultados, sólo en dos de los 17 casos se describe tumor visible en el estudio endoscópico. Además el reporte del patólogo describe presencia de células neoplásicas más el infiltrado inflamatorio.

En general no encontramos una diferencia notoria en relación al tipo de resección practicada. Lo anterior contrastando con una recidiva local mucho mayor que la extratorácica, siendo esta significativa en los casos considerados como resección completa, 38.8% y 61.1 respectivamente.

El tiempo en que se presentó recurrencia fue más del doble en los pacientes con resección completa que en el resto.

Se repite la observación de que el carcinoma bronquioloalveolar se ve proporcionalmente con más frecuencia en las mujeres que las demás variedades y que la relación con el tabaquismo es menor que con los demás tipos histológicos de cáncer pulmonar (18).

En relación al adenocarcinoma en general, se observa diferencia con el tipo difuso, no así con el circunscrito que tiene una presentación clínica y sobrevida similar (20).

Creemos finalmente que existen fundamentos para pensar que hay dos tipos diferentes de carcinoma bronquioloalveolar pero que es fundamental profundizar en el aspecto histológico para poder presentar una subclasificación aceptable. Se sugiere con este objetivo un estudio prospectivo relacionando la presentación clínica con un análisis histopatológico muy fino.

**BIBLIOGRAFIA**

- 1- Nash G, et al. Alveolar cell carcinoma: Does it exist? *Cancer* 29 (2): 322-326, 1972.
- 2- Coalson JM et al. Electron microscopy of neoplasmas of the lung with special emphasis on the alveolar cell carcinoma. *Am Rev Res Dis* 101:181-197, 1970.
- 3- Geller SA, et al. Pulmonary adenomatosis and peripheral adenocarcinoma of the lung. An ultrastructural demonstration of common morphologic features. *Arch Pathol* 88:148-154, 1969.
- 4- World Health Organization. Histological typing of lung tumors. Geneva, Switzerland. *Tumori* 67:253-272, 1981.
- 5- Liebow A. Bronchioalveolar cell carcinoma. *Adv Intern Med* 10:329-247, 1960
- 6- Manning J, et al. Bronchioloalveolar carcinomas. The significance of two histopathologic types. *Cancer* 54:525-534, 1984.
- 7- Wallace TM, et al. Bronchioloalveolar carcinoma: two clinical entities with one pathologic diagnosis. *Am J Roentgenol* 130:905-912, 1978.
- 8- Schraufnagel F, et al. Radiographic differences between two subtypes of bronchioloalveolar carcinoma. *J de l'Association Canadienne des Radiologistes* 36:243-246, 1985.
- 9- Shirakusa T. et al. Advanced intravascular bronchioloalveolar tumour and review of reports. *Japan Resp Med* 85:127-132, 1989.
- 10- Brolly F. et al. Les cancers bronchiolo-alveolaires uncinodulaires. *Revue de Pneumologie Clinique* 43(6): 271-281, 1987
- 11- Dermer BG. Origin of Bronchioloalveolar and Peripheral Bronchial Adenocarcinoma. *Cancer* 49:881-887, 1972
- 12- Schmidt CH. Das solitaire Alveolarzellkarzinom. *Radiologie* 26:17-20, 1986
- 13- Clayton F. Bronchioloalveolar carcinomas. Cell types, patterns of growth and prognostic. *Cancer* 57:1555-64, 1986.
- 14- Mountain CF. A new international staging system for lung cancer. *Chest* 89 (suppl): 225s-33s, 1986.
- 15- International Union against Cancer (UICC) Committee on TNM classification: malignant tumors of the lung. Geneva: UICC, 1986.
- 16- Naruke T. Lymph node mapping and curability at various levels of metastasis in resected lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 76:832-839, 1978
- 17- Gehan E. Statistical methods for survival time studies. "Cancer therapy: prognostic factors and criteria of response". New York Raven Press, 1975, pp. 7-35, 1975
- 18- Mountain CF. Lung cancer classification: the relationship of disease extent and cell type to survival in a clinical trials population. *J Surgical Oncology* 35:147-156, 1987.
- 19- Hill AC. Bronchioloalveolar carcinoma: a review. *Radiology* 150:15-20, 1984.
- 20- Frederick LG, et al. Recurrence and survival following resection of bronchioloalveolar carcinoma of the lung. The Lung Cancer Study Group Experience. *Ann Surg* 206(6):779-790, 1989.