



Universidad de Valladolid

FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD

GRADO EN MEDICINA

**TRATAMIENTO QUIRÚRGICO DE LOS
CARCINOIDES BRONQUIALES
¿ES POSIBLE LA RESECCIÓN CONSERVADORA?**

Autor: Mario Carrasco Ruiz

Tutor: José María Matilla González

Tipo de TFG: Investigación

En Valladolid. Mayo 2021



**FACULTAD
DE MEDICINA**

ÍNDICE

GLOSARIO DE ABREVIATURAS	1
RESUMEN	2
INTRODUCCIÓN	3
PACIENTES Y MÉTODOS	6
RESULTADOS	8
DISCUSIÓN	12
BIBLIOGRAFIA	16

ÍNDICE DE FIGURAS Y TABLAS

Figura 1	4
Figura 2	9
Figura 3 y 4	10
Figura 5 y 6	11
Tabla 1	7
Tabla 2	8
Tabla 3	12

GLOSARIO

CA: carcinoide atípico

CNCG: carcinoma neuroendocrino de células grandes

CNCP: carcinoma neuroendocrino de células pequeñas

CGA: campos de gran aumento

CT: carcinoide típico

EMETNE: Estudio Multicéntrico Español de los Tumores Pulmonares Neuroendocrinos

ESTS: *European Society of Thoracic Surgeons*

HCUV: Hospital clínico universitario de Valladolid

IASLC: *International Association for the Study of Lung Cancer*

NTN: neoplasias tumorales neuroendocrinas

RESUMEN

Los carcinoides bronquiales son neoplasias neuroendocrinas que requieren un abordaje multidisciplinar y seguimiento a largo plazo. La cirugía es el tratamiento de elección con el objetivo de eliminar el tumor y preservar el máximo de función pulmonar como sea posible

Desde 1980 hasta 2020, en el HCUV se recogieron los casos de 175 pacientes tratados quirúrgicamente de un carcinóide bronquial: 102 carcinoides típicos, 17 carcinoides atípicos, 16 carcinomas de células pequeñas, 27 carcinomas neuroendocrinos de células grandes y 13 de otros subtipos. Se consideraron abordajes quirúrgicos conservadores y radicales. Todos los pacientes fueron clasificados según la clasificación TNM en su octava edición de 2015. Se llevó a cabo un análisis estadístico para determinar si la histología, el grado de invasión nodal y la técnica quirúrgica asociaban diferencias significativas en la supervivencia, presencia de metástasis y recidivas locorregionales.

Se encontró una influencia significativa sobre la supervivencia según la histología tumoral: Carcinóide típico versus carcinóide atípico (log rank $p=0,000$). La influencia de la invasión linfática en la supervivencia de ambos grupos de tumores no demostró influencia significativa sobre carcinoides típicos (log rank $p=0,540$) ni atípicos (log rank $p=0,505$).

El porcentaje de tumores tratados libre de recidivas a los 10 años entre los carcinoides típicos y atípicos demostró una diferencia significativa ($p=0,000$) comparando ambos grupos. Se encontró también una influencia del tipo tumoral sobre el intervalo libre de metástasis ($p=0,000$)

La influencia del abordaje quirúrgico en función de la localización y la invasión linfática, sobre la presencia de metástasis, supervivencia global y recurrencia fue demostrado como no significativo en la muestra de tumores centrales. En la muestra de tumores periféricos, los casos recogidos fueron insuficientes para realizar un análisis estadístico

Es conclusión es necesario ampliar el número de casos de la muestra y recopilar mayor número de experiencias en otros centros, para poder reforzar la evidencia sobre el empleo de resecciones anatómicas estándar en tumores centrales o resecciones broncoplasticas cuando el paciente sea candidato. Así como la idoneidad de las cirugías estándar en localización periférica desaconsejando las cirugías conservadoras.

INTRODUCCIÓN

Los carcinoides bronquiales son un tipo de neoplasias pulmonares caracterizadas por su diferenciación neuroendocrina. Suponen hasta un 25% del total de tumores carcinoides y conforman un espectro histológico que va desde los tumores más diferenciados a los más indiferenciados ¹.

De acuerdo a la última clasificación de 2021 de la Organización mundial de la salud (OMS) ^{2,3} y en base a los criterios ya fijados por Travis y Arrighi en 1992 ⁴, las neoplasias tumorales neuroendocrinas (NTN) se clasifican de acuerdo a sus patrones histológicos, teniendo en cuenta: el número de mitosis por 10 campos de gran aumento (CGA), la presencia de necrosis, aspectos citológicos (nucleolo, cromatina, tamaño celular y relación núcleo/citoplasma) y su morfología.

Así podemos distinguir cuatro tipos histológicos predominantes: carcinoide típico (CT) o tumor neuroendocrino de bajo grado, con menos de 2 mitosis por 10 CGA y ausencia de necrosis. El carcinoide atípico (CA) o tumor neuroendocrino de grado intermedio en el que comienzan a estar presentes las necrosis y hay de 2 a 10 mitosis por 10 CGA. Carcinoma neuroendocrino de células pequeñas (CNCP) junto con el carcinoma neuroendocrino de células grandes (CNCG) que son tumores neuroendocrinos de alto grado, tienen en común que presentan más de 11 mitosis por 10 CGA y grandes áreas de necrosis. El primero se caracteriza por su pequeño tamaño nuclear (aproximadamente 2 veces el de un linfocito), escaso citoplasma y ausencia de nucleolo. El carcinoma de células grandes presenta células grandes, cromatina vesicular, nucleolo y positividad para marcadores neuroendocrinos. Los marcadores inmunohistoquímicos de diferenciación neuroendocrina y alteraciones genéticas presentan distinto grado de positividad en todos ellos pero suelen aplicarse únicamente a estos dos últimos. Este último aspecto ha sido implementado en la clasificación de 2021 definiendo la existencia de múltiples subtipos moleculares entre los tumores de alto grado ^{2,3}.

El CT tiene un buen pronóstico gracias a su crecimiento indolente, bajo nivel de infiltración linfática y metástasis a distancia, con una afectación que varía del 5 al 15% al diagnóstico según el estudio y tasas de supervivencia a los 5 años del 87 al 100% ^{9,10}. Mientras que el CA es más agresivo con una mayor frecuencia de invasión a distancia (40-50%) y una supervivencia del 25 al 69% a los 5 años ^{9,10}. No hay duda, por tanto, de que la clasificación histológica es un determinante de la supervivencia. (Figura 1) ⁶. Existen otros patrones

mixtos producto de la combinación de los cuatro grupos principales, así como cánceres de pulmón con diferenciación neuroendocrina oculta.

El CNCG tiene una supervivencia a los 5 años que varía según los estudios del 7% al 60%^{5, 6, 7} esto se debe a que se trata de una enfermedad rara y muy agresiva. Además de que aún carecemos de métodos inmunohistoquímicos para su diagnóstico preciso. Para el CCP este dato es del 7%⁸.

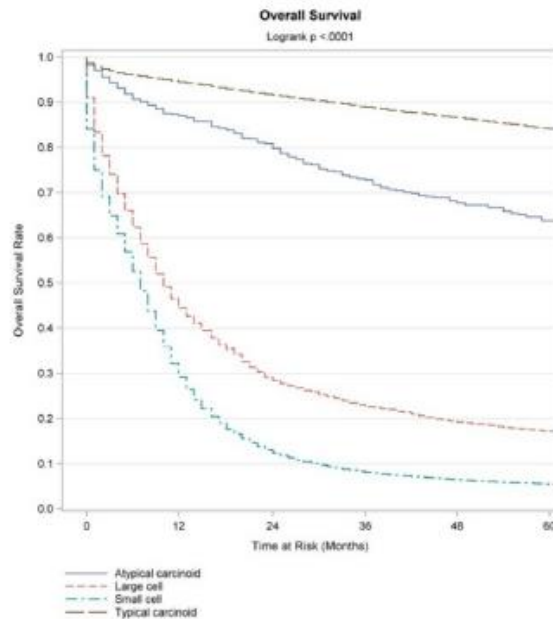


Figura 1⁶. Curva Kaplan Meier mostrando la supervivencia acumulada de los diferentes tipos de tumores neuroendocrinos pulmonares según el tipo histológico.

Los carcinoides bronquiales tienen una incidencia muy baja en la población, son el 2% de todas las neoplasias pulmonares¹¹, por lo que el número de metástasis y recidivas locorregionales es pequeño y la evidencia limitada. Por ello son necesarios mayor número de estudios multicéntricos. En este trabajo nos centramos en el análisis del tratamiento quirúrgico de los carcinoides bronquiales.

Los tumores carcinoides bronquiales fueron incluidos como cánceres de pulmón en 2005, anteriormente se consideraban tumores de malignidad intermedia. Y a partir de 2009 se les incluyó por primera vez en la clasificación TNM. En su tratamiento, el abordaje quirúrgico es fundamental pero la técnica varía según la localización, tamaño y tipo tumoral. El tratamiento de elección era en un inicio, cuando eran considerados tumores de malignidad

intermedia, la realización de tratamientos conservadores sin linfadenectomía. El grupo español EMETNE-SEPAR (Estudio Multicéntrico Español de los Tumores Pulmonares Neuroendocrinos de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica) ¹² en 1997 recomendó emplear resecciones anatómicas y linfadenectomía mediastínica, lo cual fue confirmado en el año 2005 al incluir definitivamente estos tumores entre los cánceres de pulmón.

Así, actualmente la cirugía sigue siendo la técnica con intención curativa de elección, mientras que el papel de la quimioterapia, radioterapia e inmunoterapia aún no están claramente definidos ^{13, 14}. Otros factores que se han valorado han sido el estadio tumoral según la clasificación TNM, llegando a concluir en algunos estudios que el factor T no tiene significación y centrándose en la invasión linfática (factor N) como principal determinante ^{10,15}.

El abordaje quirúrgico que permite conseguir una resección completa del tumor con márgenes libres (R0), de acuerdo a las normas de la Asociación Internacional para el Estudio del Cáncer de Pulmón (*IASLC: International Association for the Study of Lung Cancer*) ^{16, 17}, es la Lobectomía con intención curativa acompañada de linfadenectomía mediastínica que incluya al menos seis ganglios de tres estaciones o más (siendo al menos tres de ellos de la región mediastínica, incluyendo siempre la región subcarinal). Aunque algunos artículos recomiendan la disección ganglionar completa en todos los pacientes por la creciente significación pronóstica de la invasión nodal ^{10,11}.

Sin embargo, existen series de casos y experiencias publicadas en un solo centro ^{18, 19, 20, 21, 22} sobre grupos retrospectivos que plantean el abordaje mediante cirugías conservadoras con buenos resultados a largo plazo, especialmente para formas menos agresivas o de localizaciones más periféricas.

Así, respecto al procedimiento quirúrgico, se consideraron cirugías estándar o radicales frente a conservadoras ²³. Se incluyeron como cirugías estándar para localización central: lobectomía, bilobectomía y neumonectomía. Como conservadoras: resecciones broncoplásticas (resecciones en cuña y en manguito). En tumores de localización periférica cirugías estándar versus sublobares (segmentectomía típica o atípica).

En una revisión reciente de 2016, la Sociedad Europea de Cirujanos Torácicos (*ESTS: European Society of Thoracic Surgeons*) ²⁴ encontró que para tumores carcinoides de localización periférica se prefieren (89%) resecciones anatómicas estándar (lobectomía,

bilobectomía y neumonectomía), optando solo por cirugías conservadoras de parénquima en el 11% (resecciones sublobares). Mientras que en el caso de carcinoides centrales la mayoría de instituciones (95%) optaban por resecciones broncoplásticas conservadoras (resección en cuña y en manguito), empleando la neumonectomía solo en el 5% de los casos.

Teniendo en cuenta estos datos, el objetivo de este trabajo es estudiar el valor pronóstico del abordaje quirúrgico: estándar o radical frente a conservador, en base a características como: localización del tumor y la invasión linfática (grado N), evaluando la supervivencia a largo plazo y la presencia de recidivas locorregionales y a distancia (metástasis).

PACIENTES Y MÉTODOS

A partir de la base de datos del Estudio Multicéntrico Español de los Tumores Pulmonares Neuroendocrinos (EMETNE-SEPAR) se recogieron los datos de pacientes tratados en el Hospital clínico Universitario de Valladolid (HCUV) desde 1980 hasta Diciembre de 2020. Todos los pacientes, excepto los pertenecientes a la serie histórica, aceptaron su participación y firmaron el consentimiento informado desde el inicio siguiendo la regulación estatal de acuerdo con la *Ley 41/2002, de 14 de noviembre, básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica*.

En total se recogieron 175 pacientes: 102 carcinoides típicos, 17 carcinoides atípicos, 16 carcinoma de células pequeñas, 27 carcinoma neuroendocrinos de células grandes y 13 de otros subtipos. La confirmación histológica fue revisada por un anatomopatólogo de acuerdo a los criterios histológicos establecidos por la OMS en su última clasificación. Todos los pacientes fueron revisados siguiendo el mismo protocolo, a través de la información proveniente de la historia clínica y los informes anatomopatológicos.

Todos los pacientes fueron estadificados de acuerdo a la clasificación TNM en su octava edición de 2017²⁵. A los pacientes candidatos se les practicó una resección quirúrgica completa y adecuada del tumor. Aquellos que por su limitación funcional no fueron candidatos a esta intervención se les realizó una resección sublobar como posibilidad terapéutica.

Las variables clínicas consideradas fueron (Tabla 1): edad, sexo, localización del tumor, tamaño tumoral, procedimiento quirúrgico, características del procedimiento quirúrgico (tipo de resección) y grado de afectación ganglionar empleando la clasificación TNM.

Respecto al procedimiento quirúrgico se consideraron cirugías estándar o radicales y conservadoras. En cuanto al seguimiento, se evaluó la supervivencia en meses, presencia de recidivas locorregionales, metástasis y exitus.

Para el análisis estadístico se utilizó el programa Statistical Package for Social Sciences v.21 (SPSS). En la comparación de variables categóricas empleamos el test de Chi cuadrado de Pearson (χ^2) y *U* de Mann Whitney para comparación de varianzas. Método Kaplan Meier para el cálculo de la probabilidad de supervivencia y de intervalo libre de recidiva locorregional; las diferencias entre los grupos fueron estudiadas empleando el test log-rank. Se consideró un valor de $p < 0,05$ como estadísticamente significativo.

		Carcinoide típico	Carcinoide atípico
Sexo (%)	Hombre	38,2	47
	Mujer	61,8	53
Edad media (años)		53 +/- 16,31	55 +/- 15,65
Tamaño tumoral medio (mm)		26 +/- 14,76	30,29 +/- 17,13
Localización (%)	Central	61,8	53
	Periférica	38,2	47
N0/N+	N0	95	12
	N+	7	5
Cirugía	Estándar	77	13
	Conservador	25	4

Tabla 1. Características tumorales y demográficas de los pacientes

		Carcinoide típico	Carcinoide atípico
Estadio	I	84	11
	II	14	4
	III	4	2
	IV	0	0
	Total	102	17
Localización	Central	63	9
	Periférica	39	8

Tabla 2. Estadios y Supervivencia de cada tipo tumoral.

RESULTADOS

Para ambos grupos, carcinoides típicos y atípicos, los datos demográficos (sexo y edad), localización tumoral y tamaño tumoral vienen recogidos en la Tabla 1. La media de edad de presentación fue a los 53 años para carcinoide típico y 55 para carcinoide atípico.

Los procedimientos quirúrgicos que se llevaron a cabo en los pacientes con carcinoides típicos y atípicos fueron: resección estándar 74,8% [lobectomía 54 (52,3%), bilobectomía 10 (9,8%), neumonectomía 13 (12,7%)], resecciones broncoplásticas 12 (11,76%), resección sublobar 12 (11,76%) y otras 1 (0,1%).

Para los pacientes con carcinoide atípico, la frecuencia y porcentaje de las diferentes resecciones quirúrgicas fue: resección estándar 76,47% [lobectomía 11 (64,7%), bilobectomía 2 (11,8%), neumonectomía 0], resecciones broncoplásticas 2 (11,8%), resección sublobar 2 (11,8%).

Se encontraron metástasis ganglionares en 12 pacientes (10%), de las cuales 10 fueron N1 y 2 N2. Considerando la histología, la distribución de casos para CT fue: 6 (5,88%) N1 y 1 (1%) N2. Y para CA: 4 (4%) N1, 1 (1%) N2.

En carcinoides típicos 8 de los 102 pacientes (7,84%) presentaron algún tipo de recurrencia durante el proceso, 2 correspondieron a recidivas locorregionales (2%) y 6 a metástasis a distancia (6%), los 2 casos con recidiva locorregional también presentaron metástasis a distancia.

Entre los pacientes con carcinoides atípicos 4 de los 17 pacientes (23,5%) presentaron algún tipo de recurrencia, 1 correspondió a recidiva locorregional (6%) y 3 a metástasis a distancia (17,64%), en este caso no hubo pacientes coincidentes en ambos eventos.

La mediana de seguimiento fue de 7 años (desde 1 mes hasta 13 años), el análisis de mortalidad durante el seguimiento en pacientes con tumores carcinoides mostro que 11 de los 119 pacientes (9,2%) murieron por recurrencias del tumor. En carcinoides típicos 1 debido a recidiva tumoral, 1 debido a causa postoperatoria y 8 por otras causas. En carcinoides atípicos solo uno falleció, debido en este caso a metástasis.

Se encontró una influencia significativa sobre la supervivencia según la histología tumoral (log rank $p=0,000$) (Figura 2). Cuando se analizó la influencia de la invasión linfática en la supervivencia de ambos grupos de tumores no se demostró influencia significativa sobre carcinoides típico (log rank $p=0,540$) (Figura 3) ni atípicos (log rank $p=0,505$) (Figura 4).

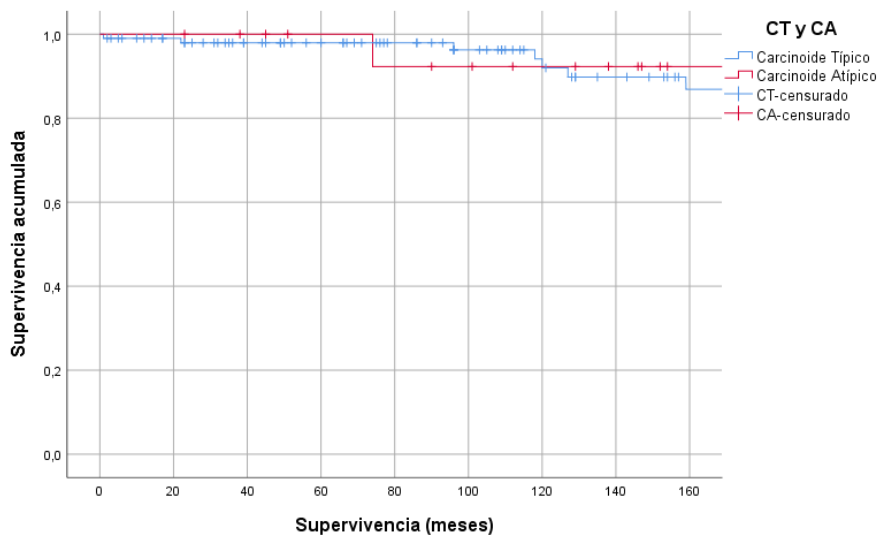


Figura 2. Tabla Kaplan-Meier de supervivencia para Carcinoides típicos y Carcinoides atípicos. p (CT vs CA) = 0,000

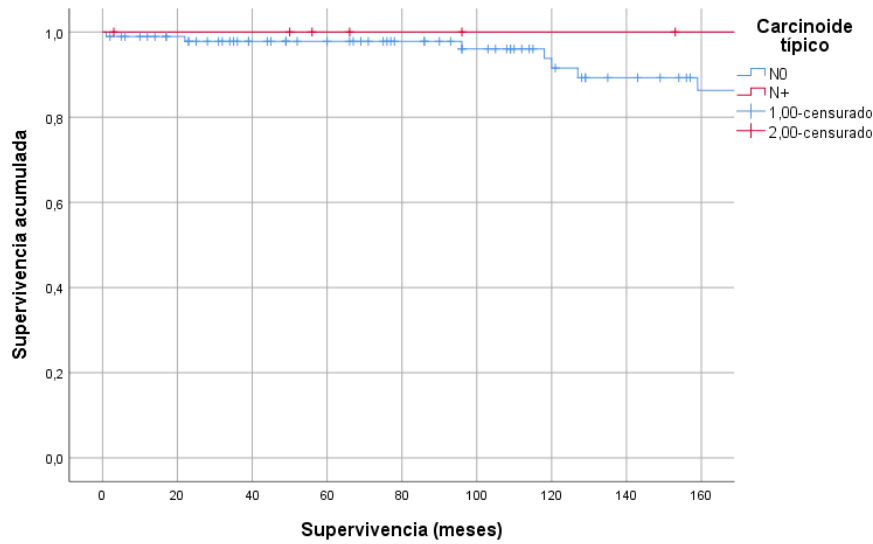


Figura 3. Tabla Kaplan-Meier de supervivencia para carcinoides típicos N0 y carcinoides típicos N+. p (CT N0 vs CT N+) = 0,540

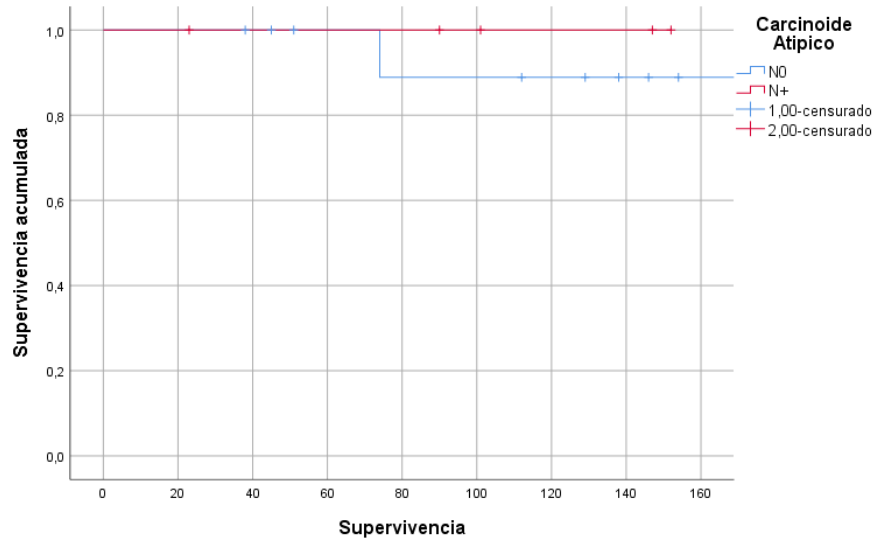


Figura 4. Tabla Kaplan-Meier de supervivencia para carcinoides atípicos N0 y carcinoides atípicos N+. p (CA N0 vs CA N+) = 0,505

El porcentaje de tumores tratados libre de recidivas a los 10 años en carcinoides típicos fue del 96% y en atípicos del 90%. Con una diferencia significativa ($p=0,000$) (Figura 5) comparando ambos grupos. Respecto a las metástasis para los CT fue del 89% y para atípicos del 86,9%. Encontrándose también una influencia del tipo tumoral sobre el intervalo libre de metástasis ($p=0,000$) (Figura 6).

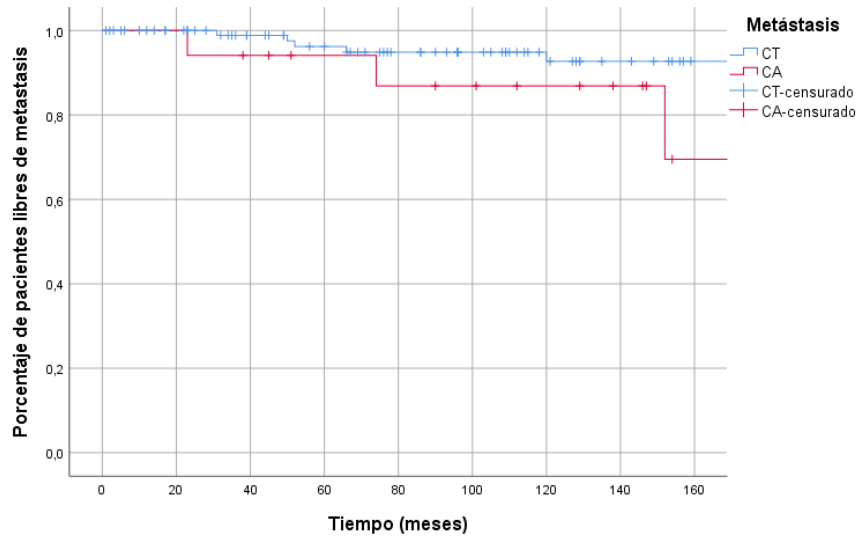


Figura 5. Tabla de intervalo libre de metástasis para carcinoides típicos y carcinoides atípicos. p (Metástasis CT vs Metástasis CA) = 0,000

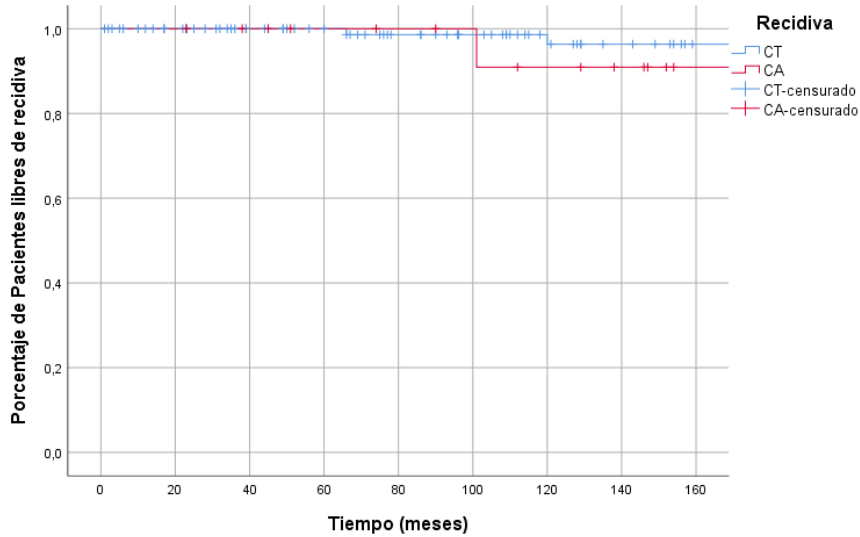


Figura 6. Tabla de intervalo libre de recidiva para carcinoides típicos y carcinoides atípicos. p (Recidiva CT vs Recidiva CA) = 0,000

Considerando la localización central versus periférica y la invasión linfática, el análisis de la influencia del abordaje quirúrgico sobre la presencia de metástasis, supervivencia global y recurrencia fue demostrado como no significativo en nuestra muestra de tumores centrales.

En la muestra de tumores periféricos, los casos recogidos fueron insuficientes para realizar un análisis estadístico (Tabla 3).

			Cirugía		p-valor		
			Radical	Conservadora	Supervivencia	Metástasis	Recurrencia
Central	Carcinoide típico	N0	45	12	0,981	0,592	0,051
		N+	4	2	0,540	0,269	0,269
	Carcinoide atípico	N0	6	1	0,617	0,659	-
		N+	1	1	-	0,157	-
Periférica	Carcinoide típico	N0	27	11	0,401	0,650	-
		N+	1	0	-	-	-
	Carcinoide atípico	N0	3	2	-	-	-
		N+	3	0	-	-	-

Tabla 3. Influencia del procedimiento quirúrgico, invasión linfática en la supervivencia global, presencia de metástasis y recurrencia. Considerando localizaciones central versus periférica en tumores carcinoides.

DISCUSIÓN

Los tumores carcinoides son capaces de invadir y metastatizar, tanto el carcinoide típico como el atípico, por ello actualmente se les considera neoplasias malignas. El CT se comporta de forma menos agresiva, raramente recidiva después de una cirugía completa y la metástasis o invasión linfática es rara. Así el CA representa dentro del espectro de los tumores neuroendocrinos de pulmón un tipo intermedio entre el típico, el carcinoma de células grandes y de células pequeñas^{2,3,4}.

Como se ha observado en otros estudios, el incremento del número de pacientes analizado permite confirmar con precisión la relación entre el aumento en la mediana de edad y la degradación histológica en este tipo de tumores ^{7,9,12,13,15}. Las variaciones en el porcentaje de incidencia de estos tumores entre ambos sexos también resulto significativo (X^2 de Pearson $p=0,000$). En la muestra de este trabajo, el carcinóide típico afecta a las mujeres (61,8%) con una frecuencia superior al del carcinóide atípico (53%).

La presencia de tumores de localización central fue predominante en ambos tipos de tumores carcinoides, con porcentajes de localización periférica superior en atípicos que en típicos (Tabla 2). Esto permitió correlacionar la localización periférica con un peor pronóstico en nuestra muestra de pacientes.

También se encontró una diferencia significativa en el tamaño tumoral entre ambos tipos de carcinoides (U de Mann-Whitney $p=0,037$). Este hecho ha sido corroborado por otros autores ^{12,13,23,28} y reafirma que el aumento de tamaño se correlaciona con el progreso en la degradación histológica del tumor.

En el cáncer de pulmón, el tamaño tumoral y el grado de invasión linfática son los factores anatómicos con la mayor influencia en el pronóstico. Así su clasificación en distintos grados y estadios aporta una comprensión adecuada del comportamiento del tumor y de sus posibilidades de tratamiento.

En tumores carcinoides el grado de invasión linfática resulta tener gran influencia sobre el pronóstico y su impacto viene determinado por el tipo histológico. Esta afectación es mucho más frecuente en carcinoides atípicos y su relación con el pronóstico se ha visto ya en otros estudios ^{9,10,11,12,13,23,28}. En nuestro estudio se encontró una afectación linfática significativamente mayor en CA (29,4%) que en CT (6,86%). También su capacidad para producir metástasis (17,64%) es significativamente mayor que en los casos de CT (5,88%).

De este modo la investigación del grado de invasión linfática es imprescindible para establecer un pronóstico y poder evaluar la estrategia quirúrgica.

La cirugía es el tratamiento de elección para carcinoides pulmonares con el objetivo de eliminar el tumor y preservar el máximo de parénquima pulmonar como sea posible. El abordaje quirúrgico es dependiente del tamaño, la localización y la histología del tumor.

De acuerdo a las recomendaciones de la *IASLC* las resecciones conservadoras pueden ser consideradas en CT y CA de localización central evitando la neumonectomía. En 2010 ²⁶

Detterbeck establecía que existía una gran variación entre instituciones sobre el uso de resecciones broncoplasticas conservadoras, sin embargo en artículos más actuales (2016)²⁷ que revisan las prácticas de 172 instituciones pertenecientes en su mayoría a Europa (77%), Asia (12%) y Norte América (8%) concluían que para la localización central el 95% de esas instituciones optaban por resecciones conservadoras.

En nuestro grupo de pacientes a estudio no pudimos concluir ninguna diferencia significativa respecto al abordaje quirúrgico en CT de localización central, ni para N0 o N+. Sin embargo es un grupo en el que aun predominan los abordajes estándar sobre los radicales ya que nuestra muestra de pacientes fue recogida desde 1980. El análisis de estos datos con la incorporación de más casos en el futuro que sean candidatos a cirugías conservadoras siguiendo las nuevas prácticas para este tipo de tumores podría darnos más información y datos significativos.

Respecto a la evidencia de los diferentes abordajes quirúrgicos para carcinoides periféricos existe aún mucho debate. Teniendo en cuenta la revisión de Detterbeck en 2010²⁶, si el paciente tenía una reserva pulmonar adecuada se optaba por llevar a cabo una cirugía radical (lobectomía). En la última revisión²⁷ esta sigue siendo la opción escogida por el 89% de las instituciones encuestadas, reservando únicamente la segmentectomía para pacientes con función pulmonar comprometida, canceres estadio la y siempre asociando una disección mediastínica completa.

Esto se debe a que la mayoría de carcinoides periféricos con invasión linfática (N+) son CA. Únicamente en CT N0 de localización periférica se han llevado a cabo segmentectomías o resecciones en bloque conservadoras²⁰, sin embargo, existe la posibilidad de que al evaluar la pieza quirúrgica posteriormente se clasifique como CA con su consecuente riesgo de invasión nodal asociada.

En un estudio del que participaron los pacientes de este trabajo dentro del grupo EMETNE SEPAR²³ se encontró que las resecciones sublobares en tumores periféricos se relacionaban con una reducción en la supervivencia en CT N+ y un incremento de las recidivas en CA N0. Por todo ello para localización periférica la cirugía de elección son las resecciones anatómicas y las cirugías conservadoras no están recomendadas^{11, 24, 28}.

Efectivamente en la muestra de este trabajo la cirugía preferida para la localización periférica fueron los abordajes estándar. Sin embargo, en algunos casos el número de tumores carcinoides periféricos que se sometieran a una cirugía conservadora fue nulo, por

lo que resulto imposible evaluar la idoneidad de los distintos abordajes quirúrgicos (Tabla 3). Asimismo, la supervivencia tampoco ha sido valorable al no presentar en muchos casos ningún exitus hasta la fecha.

En este sentido sería necesario ampliar el número de casos de la muestra y recopilar mayor número de experiencias en otros centros para poder reforzar la evidencia respecto a estas prácticas.

La reflexión a la que lleva este trabajo es que resulta imprescindible valorar los siguientes puntos cuando consideremos la estrategia terapéutica: I) la importancia del tipo histológico para valorar el grado N y su agresividad ^{10,11,12,13,15}. II) La necesidad en carcinoides típicos y atípicos, independientemente de su localización: central o periférica, de llevar a cabo siempre una disección mediastínica ^{17,23,24,28}. III) La clara diferencia en la presencia de recidivas postquirúrgicas, entre CT o CA ^{5,6,7,9,10}. IV) La implicación del grado de invasión linfática en la decisión de emplear resecciones broncoplásticas en carcinoides centrales o resecciones sublobares en CA ^{18,19,20,21,22}.

También existe la posibilidad de considerar la importancia de conseguir una confirmación histológica preoperatoria del grado N vía EBUS/EUS o mediante biopsia por videomediastinoscopia.^{23,28} Y del empleo de tratamiento neoadyuvante prequirúrgico, de confirmarse invasión linfática mediastínica, sobre todo en carcinoides atípicos ^{14,23}.

En conclusión, actualmente los estándares de tratamiento para los cánceres de pulmón deben cumplirse y los mejores resultados se obtienen después de una lobectomía con linfadenectomía. Cuando no es posible por la situación funcional del paciente, la segmentectomía podría alcanzar mejores resultados que la resección en bloque.

El progreso en el diagnóstico, tratamiento y su evaluación considerando los distintos criterios pronósticos podría ser reforzado aumentando la cantidad de estudios multicéntricos con mayor número de pacientes.

BIBLIOGRAFIA

1. Sánchez de Cos Escuín J. Diagnóstico y tratamiento de los tumores pulmonares neuroendocrinos. Arch Bronconeumol 2014;50:392-6.
2. The New WHO Classification of Lung Tumors [Internet]. IASLC [citado 2021 may 25];Available from: <https://www.iaslc.org/iaslc-news/ilcn/new-who-classification-lung-tumors>
3. Metovic J, Barella M, Bianchi F, Hofman P, Hofman V, Remmelink M, et al. Morphologic and molecular classification of lung neuroendocrine neoplasms. Virchows Arch 2021;478:5-19.
4. Aranda FI, Alenda C, Peiró FM, Peiró G. Tumores neuroendocrinos pulmonares. 36:16.
5. Gullón JA, Suárez I, Medina A, Martín A, Cabrera C, González IJ. Carcinoma de pulmón: cambios en epidemiología y supervivencia. Rev Clin Esp 2012;212:18-23.
6. Shah S, Gosain R, Groman A, Gosain R, Dasari A, Halfdanarson TR, et al. Incidence and Survival Outcomes in Patients with Lung Neuroendocrine Neoplasms in the United States. Cancers 2021;13:1753.
7. Barbosa IR, Bernal Pérez MM, Costa ÍCC, Jerez-Roig J, Souza DLB de. [Survival of lung cancer patients treated at a referral hospital in Zaragoza (Spain)]. Semergen 2016;42:380-7.
8. Tasas de supervivencia del cáncer de pulmón [Internet]. [citado 2021 may 25];Available from: <https://www.cancer.org/es/cancer/cancer-de-pulmon/deteccion-diagnostico-clasificacion-por-etapas/tasas-de-supervivencia.html>
9. Thomas CF, Tazelaar HD, Jett JR. Typical and atypical pulmonary carcinoids : outcome in patients presenting with regional lymph node involvement. Chest 2001;119:1143-50.
10. Cusumano G, Fournel L, Strano S, Damotte D, Charpentier MC, Galia A, et al. Surgical Resection for Pulmonary Carcinoid: Long-Term Results of Multicentric Study-

The Importance of Pathological N Status, More Than We Thought. *Lung* 2017;195:789-98.

11. Okoye CC, Jablons DM, Jahan TM, Kukreja J, Cardozo S, Yom SS. Divergent management strategies for typical versus atypical carcinoid tumors of the thoracic cavity. *Am J Clin Oncol* 2014;37:350-5.
12. García-Yuste M, Matilla JM, Cueto A, Paniagua JMR, Ramos G, Cañizares MA, et al. 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;31:192-7.
13. García-Yuste M, Matilla JM, Alvarez-Gago T, Duque JL, Heras F, Cerezal LJ, et al. 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;70:258-63.
14. García-Yuste M, Matilla JM, González-Aragoneses F. Neuroendocrine tumors of the lung. *Curr Opin Oncol* 2008;20:148-54.
15. García-Yuste M, Molins L, Matilla JM, González-Aragoneses F, López-Pujol J, Ramos G, et al. Tendencias en los factores pronósticos de los tumores pulmonares neuroendocrinos. *Arch Bronconeumol* 2007;43:549-56.
16. Rami-Porta R, Bolejack V, Giroux DJ, Chansky K, Crowley J, Asamura H, et al. The IASLC lung cancer staging project: the new database to inform the eighth edition of the TNM classification of lung cancer. *J Thorac Oncol* 2014;9:1618-24.
17. Rami-Porta R, Wittekind C, Goldstraw P, International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC) Staging Committee. Complete resection in lung cancer surgery: proposed definition. *Lung Cancer* 2005;49:25-33.
18. Zribi H, Ben Ayed A, Abdelkbir A, Bouassida I, Maazaoui S, Marghli A. Bronchoplasty for the treatment of carcinoid tumour. *Respirol Case Rep [Internet]* 2020 [citado 2021 may 25];9. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7713553/>

19. Drożdż K, Chabowski M, Chachaj A, Gać P, Szołkowska M, Janczak D, et al. Two cases of the bronchial carcinoid tumors successfully treated with the parenchymal-sparing bronchoplastic resections. *Journal of Thoracic Disease* [Internet] 2017 [citado 2021 may 25];9. Available from: <https://jtd.amegroups.com/article/view/14565>
20. Rahouma M, Kamel M, Narula N, Nasar A, Harrison S, Lee B, et al. Role of wedge resection in bronchial carcinoid (BC) tumors: SEER database analysis. *J Thorac Dis* 2019;11:1355-62.
21. Sadowski SM, Christ E, Bédard B, Kollár A, Karenovics W, Perren A, et al. Nationwide multicenter study on the management of pulmonary neuroendocrine (carcinoid) tumors. *Endocr Connect* 2017;7:8-15.
22. Jakhetiya A, Garg PK, Pandey R, Ramanathan P, Kumar S, Nath D, et al. Surgical management of bronchopulmonary carcinoids: A single center experience. *South Asian J Cancer* 2017;6:6-10.
23. Yuste MG-, Matilla JM, Cañizares MA, Molins L, Guijarro R, Surgery (EMETNE-SEPAR) M of the SMS and T. Surgical treatment of low and intermediate grade lung net. *Journal of Thoracic Disease* [Internet] 2017 [citado 2021 may 25];9. Available from: <https://jtd.amegroups.com/article/view/16643>
24. Caplin ME, Baudin E, Ferolla P, Filosso P, Garcia-Yuste M, Lim E, et al. Pulmonary neuroendocrine (carcinoid) tumors: European Neuroendocrine Tumor Society expert consensus and recommendations for best practice for typical and atypical pulmonary carcinoids. *Ann Oncol* 2015;26:1604-20.
25. Sánchez de Cos J, Hernández Hernández J, Jiménez López MF, Padrones Sánchez S, Rosell Gratacós A, Rami Porta R. Normativa SEPAR sobre estadificación del cáncer de pulmón. *Arch Bronconeumol* 2011;47:454-65.
26. Detterbeck FC. Management of carcinoid tumors. *Ann Thorac Surg* 2010;89:998-1005.
27. Filosso PL, Guerrero F, Thomas P, Brunelli A, Lim E, Garcia-Yuste M, et al. Management of bronchial carcinoids: international practice survey among the European Society of Thoracic Surgeons. *Future Oncol* 2016;12:1985-99.

28. Lee PC, Osakwe NC, Narula N, Port JL, Paul S, Stiles BM, et al. Predictors of Disease-free Survival and Recurrence in Patients with Resected Bronchial Carcinoid Tumors. *Thorac Cardiovasc Surg* 2016;64:159-65.
29. Vodicka J, Spidlen V, Klecka J, Simanek V, Safranek J, Mukensnabl P. Chirurgische Behandlung von Lungenkarzinoiden – Zehnjahresergebnisse. *Zentralbl Chir* 2011;136:598-603.



TRATAMIENTO QUIRÚRGICO DE LOS CARCINOIDES BRONQUIALES



¿ES POSIBLE LA RESECCIÓN CONSERVADORA?

Autor: Mario Carrasco Ruiz

Tutor: José María Matilla González

INTRODUCCIÓN

Los carcinoides bronquiales son la neoplasia pulmonar neuroendocrina más frecuente y extendida. Se clasifican en carcinoide típico (CT), carcinoide atípico (CA), carcinoma neuroendocrino de células pequeñas (CNCP), carcinoma neuroendocrino de células grandes (CNCG). La cirugía es el tratamiento de elección con el objetivo de eliminar el tumor y preservar el máximo de parénquima pulmonar como sea posible. El CT tiene un buen pronóstico, mientras el CA es más agresivo con una mayor frecuencia de invasión a distancia pero por su baja incidencia en la población la evidencia en cuanto a su tratamiento adecuado es limitada.

OBJETIVO

Valorar si factores como la localización o el grado de invasión linfática harían posible para casos seleccionados recomendar cirugías más conservadoras y si estas tendrían influencia en su pronóstico a largo plazo.

PACIENTES Y MÉTODOS:

Se recogieron 175 pacientes en el Hospital clínico universitario de Valladolid desde 1980 hasta Diciembre de 2020: 102 CT, 17 CA, 16 CCP, 27 CCG y 13 de otros subtipos. Todos los pacientes fueron estadificados de acuerdo a la clasificación TNM en su octava edición de 2017 y según su localización, grado de invasión linfática y tipo de cirugía (Tabla 1).

Se incluyeron como cirugías estándar para localización central: lobectomía, bilobectomía y neumonectomía. Como conservadoras: resecciones broncoplásticas (resecciones en cuña y en manguito). En tumores de localización periférica cirugías estándar versus sublobares (segmentectomía o resecciones en bloque).

En el seguimiento, se evaluó la supervivencia en meses, presencia de recidivas locorregionales, metástasis y exitus.

			Cirugía		P-valor		
			Radical	Conservadora	Supervivencia	Metástasis	Recurrencia
Central	Carcinoide típico	N0	45	12	0,981	0,592	0,051
		N+	4	2	0,540	0,269	0,269
	Carcinoide atípico	N0	6	1	0,617	0,659	-
		N+	1	1	-	0,157	-
Periférica	Carcinoide típico	N0	27	11	0,401	0,650	-
		N+	1	0	-	-	-
	Carcinoide atípico	N0	3	2	-	-	-
		N+	3	0	-	-	-

Tabla 2. Influencia del procedimiento quirúrgico, invasión linfática en la supervivencia global, presencia de metástasis y recurrencia.

DISCUSIÓN:

Considerando localizaciones central versus periférica en tumores carcinoides. La influencia del abordaje quirúrgico en función de la localización y la invasión linfática, sobre la presencia de metástasis, supervivencia global y recurrencia fue demostrado como *no significativo* en la muestra de tumores centrales. (Tabla 2)

En la muestra de tumores periféricos, los casos recogidos fueron insuficientes para realizar un análisis estadístico.

Se encontró una influencia significativa sobre la supervivencia según la histología tumoral (**log rank P=0,000**) (Figura 1).

El porcentaje de tumores tratados libre de recidivas a los 10 años en carcinoides típicos fue del 96% y en atípicos del 90%. Con una diferencia significativa (**P=0,000**) (Figura 2) comparando ambos grupos. Respecto a las metástasis para los CT fue del 89% y para atípicos del 86,9%. Encontrándose también una influencia del tipo tumoral sobre el intervalo libre de metástasis (**P=0,000**) (Figura 3).

Es conclusión es necesario ampliar el número de casos de la muestra y recopilar mayor número de experiencias en otros centros, para poder reforzar la evidencia sobre el empleo de resecciones anatómicas estándar en tumores centrales o resecciones broncoplásticas cuando el paciente sea candidato. Así como la idoneidad de las cirugías estándar en localización periférica desaconsejando las cirugías conservadoras.

		Carcinoide típico	Carcinoide atípico
Sexo (%)	Hombre	38,2	47
	Mujer	61,8	53
Edad media (años)		53 +/- 16,31	55 +/- 15,65
Tamaño tumoral medio (mm)		26 +/- 14,76	30,29 +/- 17,13
Localización (%)	Central	61,8	53
	Periférica	38,2	47
N0/N+	N0	95	12
	N+	7	5
Cirugía	Estándar	77	13
	Conservador	25	4

Tabla 1. Características tumorales y demográficas de los pacientes

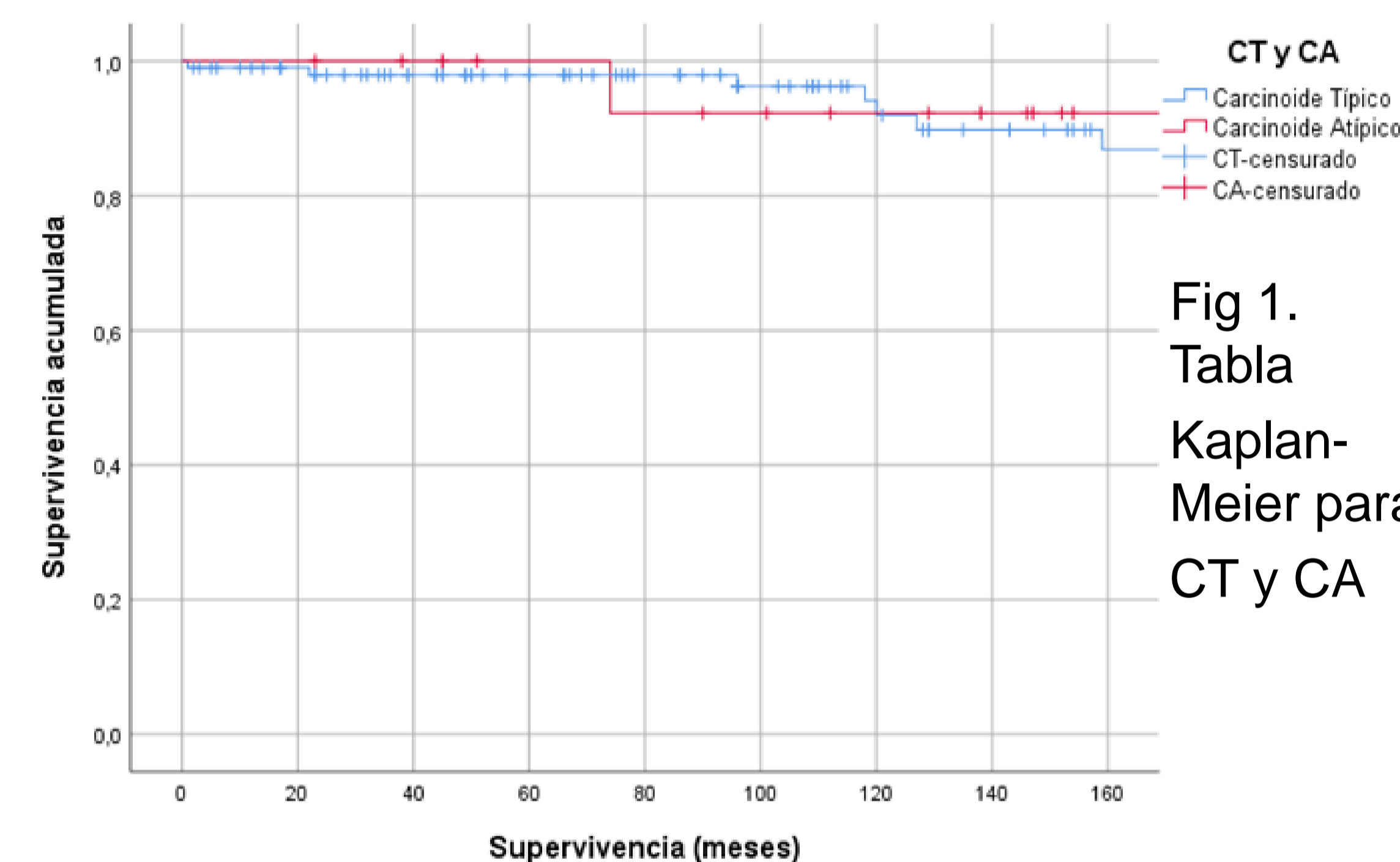


Fig 1. Tabla Kaplan-Meier para CT y CA

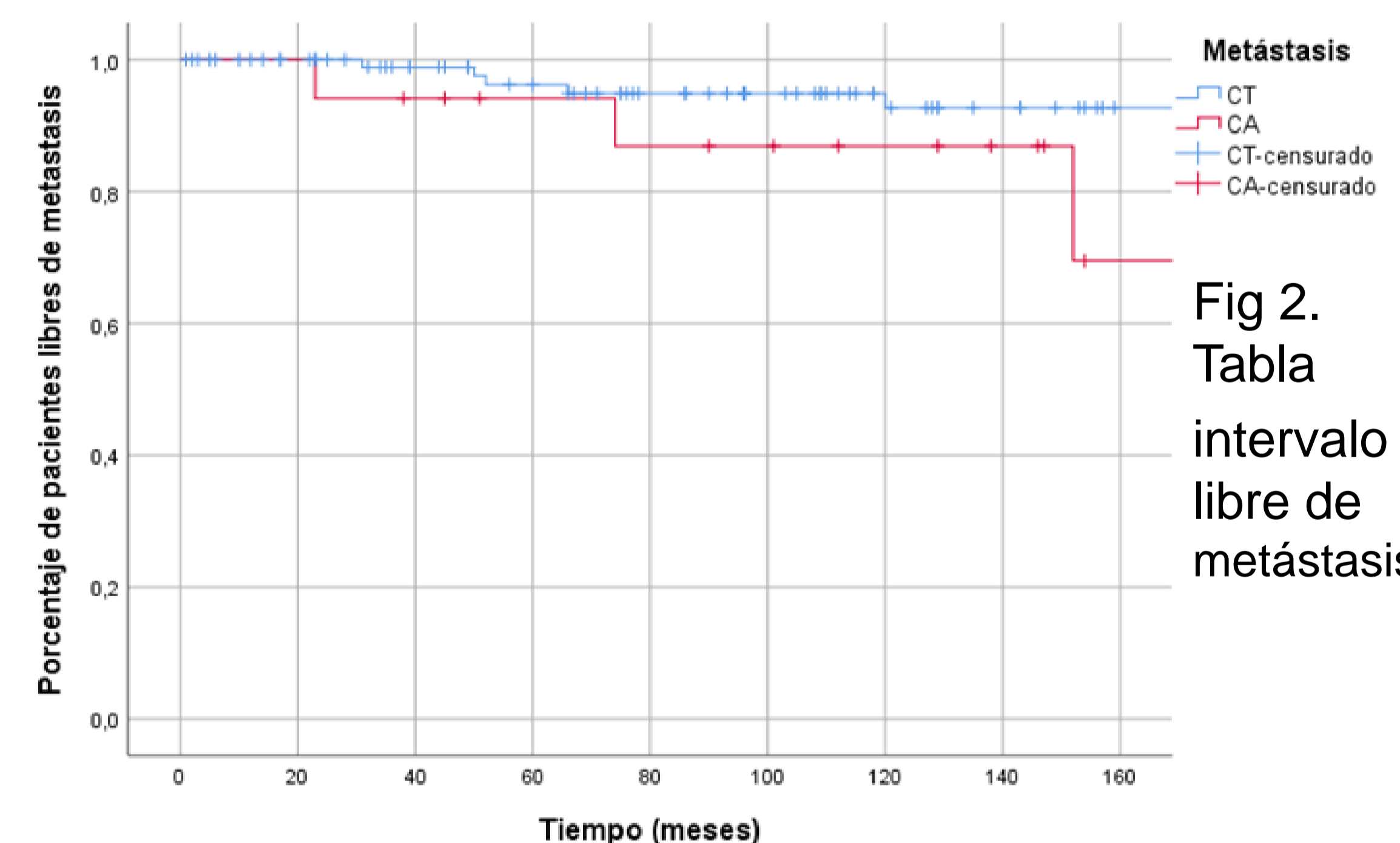


Fig 2. Tabla intervalo libre de metástasis

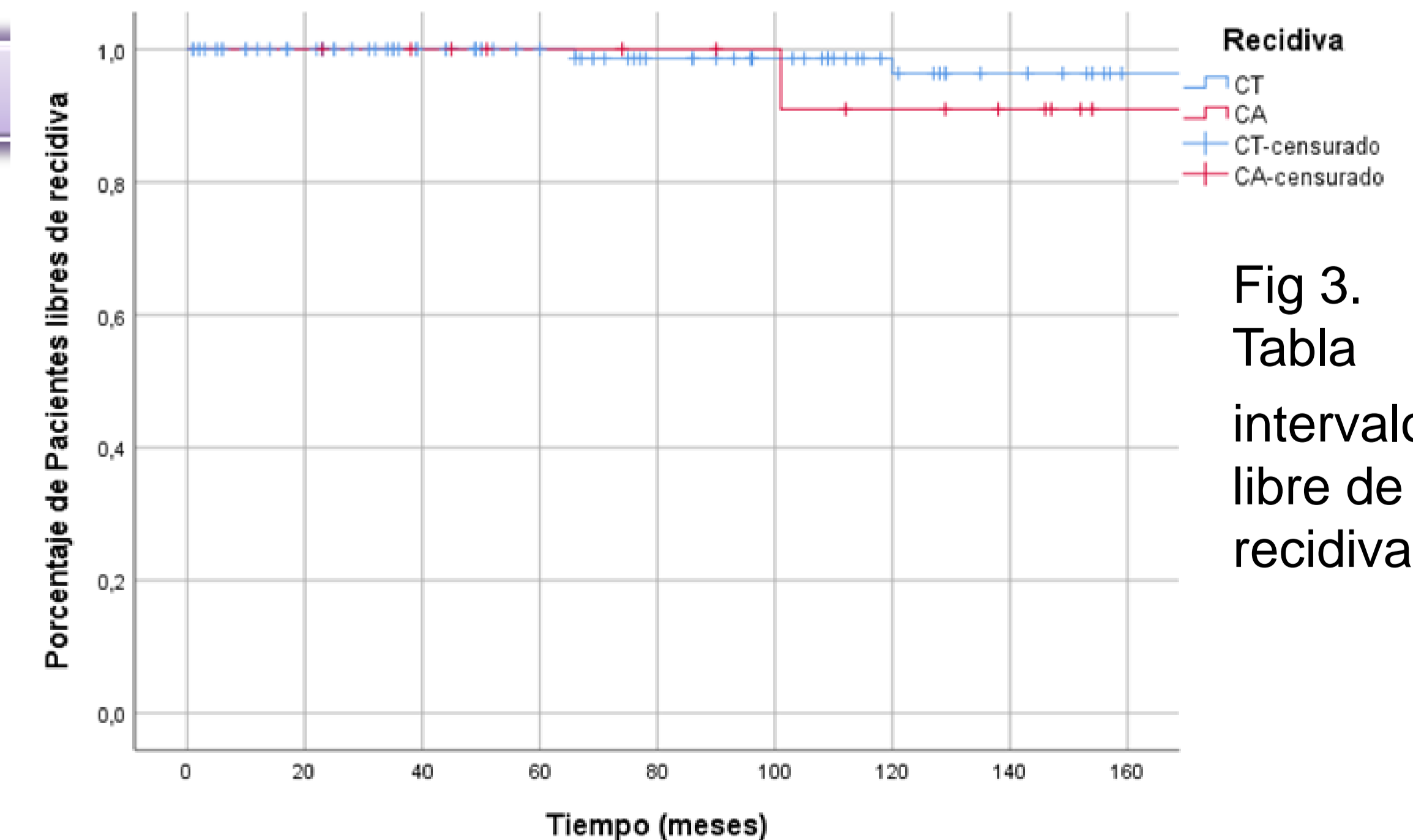


Fig 3. Tabla intervalo libre de recidiva