

Correspondencia:

Dr. Moisés Rosenberg
Domicilio: Avenida Las Heras 2963 1°B
Tel: (05411)1544704668/ (05411)48043422
Mail: mrosenberg@arnet.com.ar

Recibido: 23.10.2012

Aceptado: 22.02.2013

Tumores primitivos traqueales

Autores: Moisés Rosenberg^{1,2}, Ana K Patané^{1,2}, Claudia Poleri¹, Mercedes Rayá¹, Adolfo Rosales^{1,2}, Oscar Rojas¹, Gloria Olmedo¹

¹Hospital de Rehabilitación Respiratoria María Ferrer

²Instituto Médico Especializado Alexander Fleming

Resumen

Antecedentes: Los tumores primitivos de la tráquea son infrecuentes y el éxito del tratamiento quirúrgico depende de la precisa indicación y selección de pacientes.

Objetivos: Evaluar los factores histopatológicos y quirúrgicos que pudieran influir en la supervivencia de una serie de pacientes con tumores primarios de tráquea tratados quirúrgicamente.

Material y métodos: Se estudiaron todos los pacientes con diagnóstico de tumor primitivo traqueal desde enero del 1971 hasta junio del 2011. Dieciséis de estos pacientes fueron motivo de una publicación previa. Las variables analizadas fueron: edad, tipo histológico, longitud de la resección y presencia de enfermedad en márgenes de resección. Para el análisis de supervivencia se utilizó el log rank test y las curvas de Kaplan Meier utilizando el paquete estadístico STATA 9.0. Los datos están expresados en medianas, rangos, IC 95% y porcentajes. El número de casos por grupo invalida realizar análisis multivariado.

Resultados: Fueron estudiados 54 pacientes: 22 hombres (41%) y 32 mujeres (59%). Mediana de edad: 50 años. El tipo histológico más frecuente fue el carcinoma adenoide quístico (41%), seguido por el carcinoma epidermoide (19%), los tumores carcinoides (7.4%), adenocarcinomas (7.4%), el carcinoma mucopidermoide de bajo grado (6%) y el fibrosarcoma (6%); el resto (13.2%) correspondió a lesiones benignas. La mediana de seguimiento para todos ellos fue de 2 años (rango 1-26 años). Al analizar separadamente los tumores adenoquísticos (22) y epidermoides (10), encontramos que la edad mayor a 50 años (HR 3.27, IC 95% 1.24-8.67, p = 0.017), el diagnóstico de carcinoma epidermoide (HR 12.29, IC 95% 3.18-47.49, p = 0.00), la presencia de márgenes de resección positivos (HR 5.78, IC 95% 1.42-23.64, p = 0.015) y las resecciones mayores a 6 cm (HR 11.86, IC 95% 3.31-42.44 p = 0.00) fueron factores asociados significativamente a menor tiempo de supervivencia.

Conclusiones: En esta serie de tumores traqueales observamos que los pacientes mayores a 50 años, el carcinoma epidermoide, las resecciones extensas y los márgenes insuficientes fueron factores de mal pronóstico. Estos factores deben tenerse en consideración al establecer la estrategia terapéutica en cada paciente.

Palabras clave: tumores primitivos de tráquea, cirugía

Abstract

Tracheal primary Tumours

Background: Primary tracheal tumors are infrequent and their successful treatment depends on the selection of patients and precise surgical indications. The aim of this paper was to evaluate the histopathology and surgical factors that may influence survival in a series of patients with tracheal tumors that underwent surgery, endoscopic resection, prosthesis, and oncologic treatment.

Methods: We revised the records of 54 patients with the diagnosis of tracheal tumors from January 1971 through June 2011. A report on sixteen of these patients was published previously. The following features were taken into account: age, histological type

of the tumor, extent of resection of the involved trachea and the presence of remaining disease in the margins. The log Rank test and Kaplan Meier curves were used for survival analysis. Data were expressed as median, ranges, CI 95% and percentages. Multivariate analysis was not performed due to the small number of cases per group.

Results: The series consisted of 54 patients, 22 men (41%) and 32 women (59%). The median age was 50 years. The commonest histological type was adenocystic carcinoma (41%) followed by squamous cell carcinoma (19%), carcinoid tumors (7.4%) adenocarcinoma (7.4%), mucoepidermoid carcinoma (6%) and fibrosarcoma (6%). The remaining tumors were benign lesions (13.2%). The median follow up was 2 years, (range 1-26 years). Analyzing separately adenocystic carcinomas (22) and squamous cell carcinomas (10), we found that age older than 50 years (HR 3.27, 95% CI 1.24-8.67, $p = 0.017$), diagnosis of squamous cell carcinoma (HR 12.29, 95% CI 3.18-47.49, $p = 0.00$), the presence of tumor in the margins (HR 5.78, 95% CI 1.42-23.64, $p = 0.015$), and resections greater than 6 cm (HR 11.86, 95% CI 3.31-42.44 $p = 0.00$) were significantly associated with shorter survival time.

Conclusion: This larger series of cases confirm, and extend the conclusions of our previous report. We found that in both, adenocystic carcinoma (ACC) and squamous cell carcinoma (SCC), the age, the presence of tumor in the resection margins, and the extent of resection (more than 6 cm) were significantly associated with a poorer prognosis and shorter survival time.

Key words: Primary Tracheal Tumors, Surgery

Introducción

Los tumores primitivos de la tráquea son neoplasias benignas o malignas originadas en los tejidos traqueales. Son tumores extremadamente infrecuentes, representan el 2% de la patología maligna de la vía aérea superior y se caracterizan por un largo período de síntomas previo al momento del diagnóstico¹⁻⁵. Gran parte del éxito terapéutico depende de la correcta indicación de la cirugía para su tratamiento. Las técnicas quirúrgicas, sin embargo, no han sufrido grandes modificaciones desde su implementación.

Con el objetivo de reconocer variables con impacto en la supervivencia que pudieran ser útiles para adecuar las estrategias de tratamiento, evaluamos factores quirúrgicos e histopatológicos de una población de pacientes con tumores traqueales tratados quirúrgicamente, estableciendo su valor pronóstico.

Material y métodos

Se estudiaron todos los pacientes con diagnóstico de tumor primitivo traqueal desde enero del 1971 hasta junio del 2011. Dieciséis de estos pacientes fueron motivo de una publicación previa¹. Se realizó un análisis descriptivo de formas de presentación, métodos de diagnóstico, y tipos de tratamiento. Las variables consideradas para evaluar

su impacto en la supervivencia fueron: edad, tipo histológico, longitud de la resección y presencia de enfermedad en los márgenes de resección.

Todos los pacientes fueron estudiados con fibrobroncoscopia (FBC), tomografía computada y tomografía lineal de tráquea, la que en los primeros años de la experiencia nos ayudó a delimitar, junto con la FBC, la altura y extensión de estas lesiones.

El tipo histológico se determinó según los criterios de la clasificación de los tumores de cabeza y cuello de la OMS-2005⁶. Para el análisis de supervivencia se excluyeron los tumores benignos y se consideraron como categorías: a) carcinoma epidermoide (CE), b) carcinoma adenoide quístico (CAQ) y c) otros (se agruparon los de evolución similar de acuerdo a la literatura y a aquellos de presentación sumamente inusual).

El tiempo al diagnóstico fue definido como el lapso transcurrido entre el inicio de los síntomas y el momento del diagnóstico histológico.

Consideramos como límite máximo de resección quirúrgica hasta la mitad de la longitud traqueal: teniendo en cuenta que esta oscila entre los 12 y 13 cm, fijamos como valor de corte la mitad de su longitud, o sea 6 cm. Según esta premisa, incluimos a los pacientes en dos grupos: aquellos con resecciones menores a 6 cm y mayores o iguales a 6 cm.

El equipo quirúrgico y la técnica quirúrgica fueron los mismos, por lo tanto, no las consideramos como variables que pudieran modificar la

evolución y no se dividió el análisis en períodos, pese a la amplitud del lapso de tiempo analizado.

Para el análisis de supervivencia se utilizó el log rank test y las curvas de Kaplan Meier. Los datos están expresados en medianas, rangos, Hazard Ratio, IC 95% y porcentajes. El número de casos por grupo invalida realizar análisis multivariado. El punto de corte para la significancia estadística se fijó en 0.05 para un test a dos colas y se utilizó el paquete estadístico STATA 9.0 para el análisis de los datos.

Resultados

De los 54 pacientes analizados, 32 (59%) fueron mujeres y 22 (41%) fueron hombres. La mediana de la edad fue de 50 años (rango: 9-79). La mediana de seguimiento para todos ellos fue de 2 años (rango: 1-26 años). Las características de la población se describen en la Tabla 1 y la frecuencia de los tipos histológicos en la Tabla 2.

La mediana del tiempo de diagnóstico fue de 10 meses, con un rango de 1 a 84 meses. La hemoptisis fue el síntoma más frecuente en el carcinoma epidermoide (46% de los casos), mientras que tos, disnea y estridor fueron los síntomas más frecuentes en el resto de los tumores (54%). Cabe destacar que 17 de los 54 pacientes (32% de los casos) fueron tratados erróneamente como asmáticos durante un largo período de tiempo.

El método diagnóstico de elección fue la fibrobroncoscopia (FBC) con o sin toma de biopsia, dependiendo del grado de obstrucción demostrable de la vía aérea. En todos aquellos casos en que la lesión obstruía más del 70% de la luz, se realizó biopsia con broncoscopia rígida a los fines de proteger la vía aérea durante el procedimiento y con un doble propósito: diagnóstico y terapéutico. Se realizaron un total de 22 resecciones endoscópicas en 21 pacientes: en 11 casos como puente a la cirugía, en 8 pacientes con enfermedad avanzada o recidivados como parte del tratamiento, además acompañados de radioterapia; y en 3 pacientes, con diagnóstico de hamartoma, lipoma y condroma, la resección endoscópica fue el único tratamiento.

Fueron intervenidos quirúrgicamente 37 de los 54 pacientes (69% del total), se realizaron 11 (30%) resecciones asociadas a reconstrucción de una nueva carina y 26 (70%) resecciones en manguito con anastomosis término-terminal, tutorizadas en 5 pacientes con tubo de Montgomery y en dos con prótesis de Neville; 9/26 presentaron márgenes positivos tras la resección. De los restantes 17 casos, 8 fueron resueltos con tratamiento endoscópico exclusivo y, en la segunda recidiva de un paciente, con la colocación de una prótesis bifurcada. Tres pacientes recibieron sólo tratamiento oncológico, todos con diagnóstico de tumor adenoquístico, y fallecieron todos ellos por progresión local de la enfermedad a los 5 meses, 2 y 7 años del diag-

Tabla 1. Cuadro comparativo entre los CAQ y CE de tráquea

Variable	Carcinoma epidermoide	Carcinoma adenoquístico	p
Edad (años)	65 (44-79)	48 (16-73)	0.005
Sexo			
• Masculino	4	10	0.773
• Femenino	6	12	
Mediana del tiempo de evolución de los síntomas (meses)	6 (2-11)	12 (2-60)	0.054
Longitud de la resección (promedio en cm)	5 ± 1	5 ± 1	0.810
Características de los márgenes			
• Positivos	1	8	0.494
• Negativos	3	9	
Supervivencia libre de enfermedad	14%	27%	0.559 a 5 años
Subtotal	10	22	
Total		32	

Tabla II: frecuencia de tipos histológicos

Tipo histológico	N	%
Ca Adenoquistico	22	40.74
Ca. Epidermoide	10	18.52
Carcinoides	4	7.4
Carcinoma mucoepidermoide de bajo grado	4	7.4
Adenocarcinoma	3	5.56
Fibrosarcoma	3	5.56
Plasmocitoma	1	1.85
Hamartoma	1	1.85
Condroma	1	1.85
Mioblastoma benigno	1	1.85
Adenoma pleomorfo	1	1.85
Tumor fibroso	1	1.85
Neurofibroma	1	1.85
Lipoma	1	1.85
Total	54	100%

nóstico; en 6 pacientes no hubo datos acerca del tratamiento.

La localización de los tumores fue en el tercio inferior de la tráquea en 22 casos (41%), en el tercio superior en 19 (35%) y en el tercio medio en 7 (13%); en los 6 casos restantes se comprobó compromiso traqueal extenso (11%).

En todos los pacientes operados se realizó estudio intraoperatorio por congelación hasta obtener márgenes libres o no poder avanzar más en la extensión de la resección. No se realizó disección ganglionar en forma sistemática con el objetivo de no lesionar la irrigación traqueal. Sólo fueron resecados los ganglios linfáticos aumentados de tamaño y de aspecto patológico encontrados durante el acto quirúrgico.

El 14.8% de los tumores fueron benignos y el tipo histológico más frecuente entre los malignos fue el CAQ (41%), seguido por el CE (19%), los tumores carcinoides (7.4%), el carcinoma mucoepidermoide de bajo grado (7.4%), adenocarcinomas (6%), y el fibrosarcoma (6%) (Tabla 2). El grupo de tumores benignos estuvo integrado por los siguientes tipos histológicos: hamartoma (1), condroma (1), lipoma (1) mioblastoma benigno (1), adenoma pleomorfo (1), tumor fibroso (1) y neurofibroma (1). Exceptuando los tres primeros que fueron tratados endoscópicamente, el resto recibió tratamiento quirúrgico y sobrevivió. La mediana de la edad en el resto de los tumores de

alto o bajo grado de malignidad-exceptuando al CAQ y al CE- fue de 38 años (9-69), todos recibieron tratamiento quirúrgico, siendo el promedio de resección traqueal de 4 ± 1 cm, y ninguno de ellos presentó márgenes positivos. La supervivencia global a 5 años fue del 59%: 3/15 pacientes, con diagnóstico de adenocarcinoma, fallecieron en el postoperatorio inmediato, al año y medio y dos años de la cirugía respectivamente, en estos dos últimos casos por progresión de la enfermedad.

De los 10 pacientes con resecciones mayores o iguales a 6 cm, fallecieron 7: 4 debido a complicaciones postoperatorias inmediatas, 2 por progresión de la enfermedad (a los 5 y 48 meses de la cirugía respectivamente), 1 paciente debido a neumonía aspirativa, como complicación de la colocación de una prótesis de Neville, y 1 paciente se encuentra vivo recibiendo tratamiento radiante; el caso restante se perdió de seguimiento. De los 27 pacientes con resecciones menores a 6 cm sólo hubo 4 fallecidos debido a progresión de la enfermedad, superando este último grupo la mediana de seguimiento.

Los 10 pacientes con márgenes de resección positivos tuvieron una mediana de supervivencia de 12 meses, sobrevivió sólo un paciente, mientras que en el grupo de 27 pacientes con márgenes de resección negativos, no se alcanzó la mediana de supervivencia, sobrevivieron 23 de ellos. Sólo un paciente, con diagnóstico de CAQ presentó metástasis pulmonares a los 3 años de la cirugía.

Analizando separadamente los CAQ (22) y CE (10), encontramos que la edad mayor a 50 años (*Mediana: 8 meses vs 4 años; HR 3.27, IC 95% 1.24-8.67, p = 0.017*), el diagnóstico de CE (*Mediana: 3 meses vs 3 años; HR 12.29, IC 95% 3.18-47.49, p = 0.00*), la presencia de márgenes de resección positivos (*Mediana: 8 meses; HR 5.78, IC 95% 1.42-23.64, p = 0.015*) y las resecciones mayores a 6 cm (*Mediana: 1 mes; HR 11.86, IC 95% 3.31-42.44 p = 0.00*) fueron factores asociados significativamente a menor tiempo de supervivencia (Gráficos I, II, III y IV). En el análisis de las dos últimas variables, el grupo de comparación no alcanzó la mediana de seguimiento en años. El escaso número de pacientes por grupo limita la evaluación de factores que puedan confundir, modificadores de efecto, así como la realización de análisis multivariado, debido a que el modelo no presenta estabilidad al chequear el supuesto de proporcionalidad.

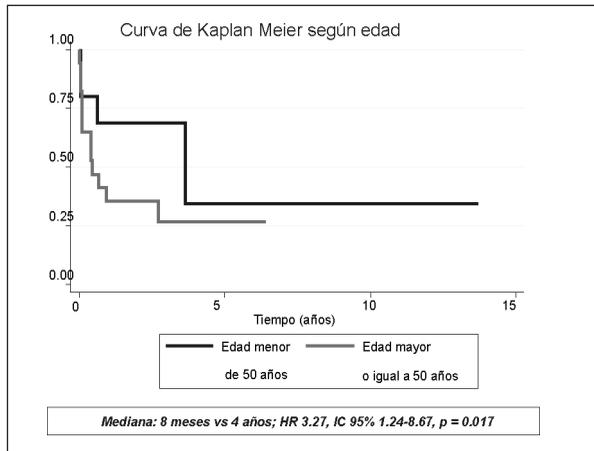


Gráfico I. Curva de supervivencia según edad, n = 32

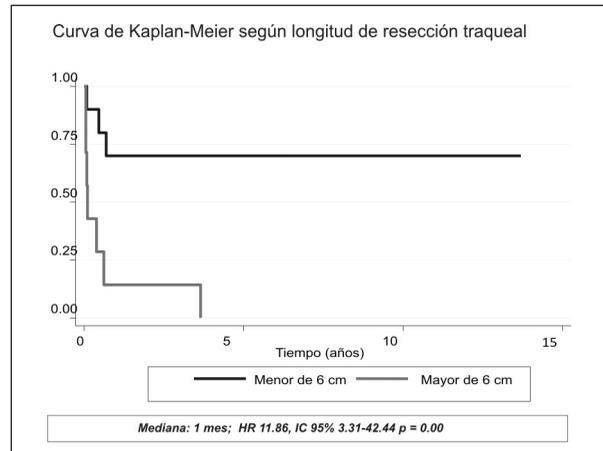


Gráfico IV: curva de supervivencia según longitud de resección, n = 22

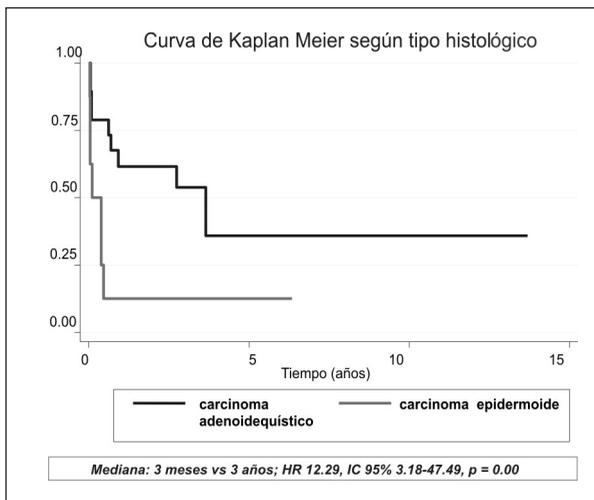


Gráfico II. Curva de supervivencia según tipo histológico, n = 32

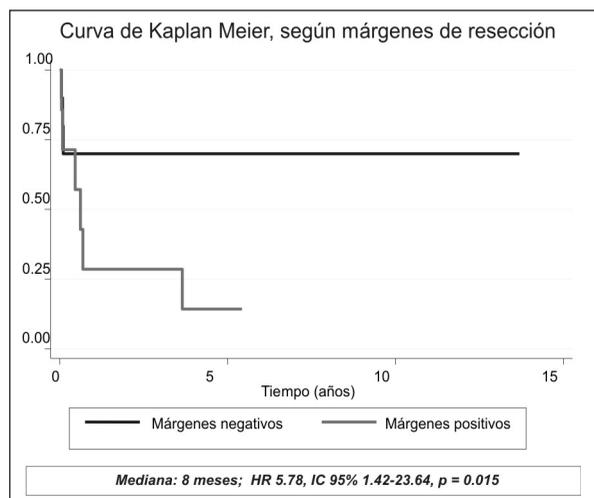


Gráfico III. Curva de supervivencia según positividad de los márgenes, n = 22

Discusión

Los tumores primitivos de tráquea son un grupo heterogéneo de neoplasias que representan menos del 2% de la patología maligna de la vía aérea superior^{2,4}. La mayoría de los tumores traqueales que se presentan en la población adulta suelen ser malignos y su diagnóstico suele ser tardío. La poca especificidad de los síntomas simula otras enfermedades de origen respiratorio, y así es que en nuestra serie, 32% de los pacientes fueron tratados erróneamente como asmáticos hasta el diagnóstico definitivo. La demora en el diagnóstico desde el comienzo de los síntomas alcanzó una mediana de 12 meses en los pacientes con CAQ y 6 meses en los que tuvieron CE, con un máximo de 60 meses, ya que la tráquea permite una reducción considerable de su calibre –del orden de un quinto de su diámetro normal– antes de que se produzcan los síntomas. Estos también dependen en forma importante de la localización de la lesión, siendo el estridor el signo característico de los tumores localizados en el tercio superior, mientras que aquellos localizados en el tercio medio o inferior traqueales suelen tener una presentación más solapada^{4,7,9}. La mayoría (54%) de los tumores estudiados los encontramos en los tercios inferior y medio, y se manifiestan por tos y/o disnea.

Hallamos una mayor frecuencia de CAQ, mientras que en la mayoría de las series publicadas, el tipo histológico más frecuente fue el CE (55 - 65%) lo que afectó más al sexo masculino con relación al hábito tabáquico, y se manifestó frecuentemente con hemoptisis^{2,3}. Para el CAQ se ha descrito

una frecuencia del 30 al 40%, con predominio en el sexo femenino y sin asociación al tabaquismo, que se manifiesta con disnea, estridor y obstrucción respiratoria¹⁻⁴. En los CAQ que presentamos no encontramos predilección por sexo y se destaca la menor edad al momento del diagnóstico con respecto a los pacientes con CE, en los cuales predominó la hemoptisis como síntoma en similitud con lo publicado.

Fue de utilidad diagnóstica la fibrobroncoscopia y la broncoscopia rígida que además permitió aliviar la sintomatología respiratoria de los pacientes, al ser utilizada como puente a la cirugía en 11 de estos pacientes, quienes se beneficiaron de una mejor condición clínica al momento del tratamiento quirúrgico.

La tendencia del CAQ a extenderse en su crecimiento a través de la submucosa dificulta la obtención de márgenes libres sin ejecutar resecciones amplias. Dado que la longitud de la resección ha sido asociada a un aumento de la mortalidad perioperatoria⁵ y, considerando su lento crecimiento y menor agresividad, el procedimiento de elección es siempre la cirugía resectiva, aún con márgenes comprometidos, asociada a radioterapia postoperatoria. Esto explica el elevado número de casos con bordes de resección insuficientes dentro del grupo de los CAQ operados, a pesar de la realización de estudio intraoperatorio de los mismos. Su contrapartida, el CE, suele tener crecimiento endoluminal lo cual favorece el diagnóstico temprano, sin embargo tiene poca respuesta a la radioterapia postoperatoria, y el pronóstico a largo plazo es desfavorable^{1, 8-10}, por lo tanto debe evitarse la presencia de bordes de resección insuficientes.

En un estudio de Gaissert, Grillo y cols⁵ se estudiaron, en 270 tumores traqueales, las diferentes variables que podrían afectar la supervivencia de los dos grupos histológicos más importantes: el CE y el CAQ. Los autores concluyeron que la supervivencia era mayor para los CAQ que para los CE, viéndose beneficiados ampliamente los pacientes que recibieron tratamiento quirúrgico; las resecciones con márgenes positivos producían una caída en la supervivencia en los dos grupos y, finalmente, si bien la afección ganglionar producía un efecto similar, esta carecía de implicancia estadística significativa^{3,5}. La presente serie coincide con la experiencia de Grillo sobre los beneficios del tratamiento quirúrgico y de realizar resecciones cortas aunque resulten oncológicamente

insuficientes, dado que ello ha afectado la morbi-mortalidad perioperatoria de los pacientes.

De las opciones de tratamiento oncológico vigentes, la poca respuesta a la quimioterapia hace de la radioterapia localizada la terapéutica de elección como complemento de la cirugía, o como tratamiento único en pacientes con lesiones irresecables, en los cuales algunos trabajos han presentado resultados alentadores^{5, 8,10}.

Si bien la edad ha sido destacada como un factor de mal pronóstico, cabe destacar que la mayoría de los pacientes mayores de 50 años analizados presentaban diagnóstico de carcinoma epidermoide, y dado que este se presenta a edades más avanzadas, la histología puede ser un factor confundidor de la relación entre la edad y la frecuencia de mortalidad en nuestra serie. El escaso número de pacientes por grupo, sumado a la imposibilidad de realizar análisis multivariado limita el control de posibles factores que confundan, así como el análisis de interacciones entre distintas variables, siendo estas las principales limitaciones de nuestro trabajo.

Conclusiones

En esta serie de tumores traqueales observamos que los pacientes mayores a 50 años, el CE, las resecciones extensas, y los márgenes insuficientes, fueron factores de mal pronóstico. Los pacientes con CAQ tuvieron una mejor evolución, aún con bordes de resección comprometidos, lo que permitió que se beneficien con resecciones de menor longitud. Estos factores deben tenerse en consideración al establecer la estrategia terapéutica en cada paciente.

Bibliografía

1. Olmedo, G; Rosenberg, M; Fonseca, R. Primary tumors of the trachea: clinicopathologic features and surgical results. *Chest* 1982; 81:701-706.
2. Alberts, E; Lawrie, T; Harrel, J; Yi, E. Tracheobronchial adenoid cystic carcinoma: a clinicopathologic study of 14 cases. *Chest* 2004; 125:1160-1165.
3. Batticharyya, N. Contemporary staging and prognosis for primary tracheal malignancy: a population based analysis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2004; 639-642.
4. Gaissert, H; Grillo, H; Schadmehr, B; Wright, C; Gokhale, M; Wain, J et al. Long-term survival after resection of primary adenoid cystic and squamous cell carcinoma of the trachea and carina. *Ann Thorac Surg* 2004; 78: 1889-1897.
5. Gaissert, H; Grillo, H; Schadmehr, B; Wright, C; Gokhale, M; Wain, J et al. Laryngotracheoplastic resection for primary tumors of the proximal airways. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2005; 129 (5): 1006-1009.

6. Barnes L, Eveson JW, Reichart P, Sidransky D. Pathology & Genetics Head and Neck Tumours WHO Classification, 2005. IARC Press International Agency for Research on Cancer. Lyon, France.
7. Gaissert, H; Grillo, H; Schadmehr, B; Wright, C; Gokhale, M; Wain, J; Mathisen, D. Uncommon primary tracheal tumors. *Ann Thorac Surg* 2006; 82: 268-273.
8. Roncoroni, A; Rosenberg, M. Diagnóstico y tratamiento de las estenosis traqueales. *Medicina* 1978, 38: 476-486.
9. Harms, W; Latz, D; Becker, H; Herth, F; Schraube, P; Krempien, R et al. HDR- brachitherapy boost for residual tumour after external beam radiotherapy in patients with tracheal malignancies. *Radiotherapy & Oncology* 1999; 52: 251-255.
10. Makarewics, R; Mross, M. Radiation therapy alone in the treatment of tumours of the trachea. *Lung Cancer* 1998; 20: 169-174.