

Carcinoma Adenoide Cístico localmente Avançado de Traqueia Tratado com Radioterapia Associada à Quimioterapia

*Locally Advanced Adenoid Cystic Carcinoma of the Trachea Treated with
Combined Radiotherapy and Chemotherapy*

Carcinoma Adenoide Quístico localmente Avanzado de Tráquea Tratado con
Radioterapia Asociada a la Quimioterapia

Diego Chaves Rezende Morais¹; Mirella Lóra Zangrandi²; Cristiana Lima Tavares de Queiroz Marques³; Eriberto Queiroz Marques⁴

Resumo

Introdução: O carcinoma adenoide cístico representa o segundo tipo histológico mais frequente entre os raros tumores traqueais. **Relato do caso:** Paciente de 67 anos com dispneia progressiva. Tomografia de tórax mostrou formação expansiva no terço distal da traqueia cuja biópsia evidenciou carcinoma adenoide cístico primário de traqueia. O paciente evoluiu com piora do quadro respiratório, sendo encaminhado em caráter de urgência para radioterapia concomitante à quimioterapia com cisplatina, apresentando então melhora respiratória importante. Dois anos e dez meses após o término do tratamento, apresentava-se sem queixas clínicas relevantes e sem toxicidades crônicas inerentes ao tratamento. Broncoscopia e tomografia de tórax não mostravam sinais de recidiva tumoral. **Conclusão:** O carcinoma adenoide cístico de traqueia tem na cirurgia sua principal modalidade terapêutica. Contudo, em pacientes com tumores irresssecáveis, a radioterapia representa a principal modalidade terapêutica, podendo ser combinada à quimioterapia. O prognóstico desses tumores permanece reservado, mesmo após ressecção completa, com altas taxas de recidiva local e/ou a distância.

Palavras-chave: Masculino; Neoplasias da Traquéia; Carcinoma Adenóide Cístico; Radioterapia; Quimioterapia

¹ Médico Especialista em Radioterapia pelo Colégio Brasileiro de Radiologia. Radio-oncologista do Serviço de Radioterapia do Hospital Santa Águeda. Caruaru (PE), Brasil. *E-mail:* diego_rezende@hotmail.com.

² Física-Médica Especialista em Radioterapia pelo Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA). Supervisora de Radioproteção do Serviço de Radioterapia do Hospital Santa Águeda. Caruaru (PE), Brasil. *E-mail:* zangrandi@gmail.com.

³ Médica Especialista em Cancerologia Clínica pela Sociedade Brasileira de Cancerologia (SBC) /Associação Médica Brasileira (AMB). Oncologista Clínica do Hospital Universitário Oswaldo Cruz (HUOC) da Universidade de Pernambuco (UPE), do Serviço de Quimioterapia de Pernambuco (SEQUIPE) e do Centro de Oncologia de Caruaru (PE), Brasil. *E-mail:* q.marques@terra.com.br.

⁴ Médico Especialista em Cancerologia Clínica pela SBC/AMB. Responsável Técnico do SEQUIPE e do Centro de Oncologia de Caruaru (PE), Brasil. *E-mail:* eriberto@sequipe.com.br.

Trabalho desenvolvido no Centro de Oncologia de Caruaru / Hospital Santa Águeda. Caruaru (PE), Brasil.

Endereço para correspondência: Diego Chaves Rezende Morais. Rua Laudelino Rocha, 390, Ed. Manoel Afonso Porto, apto. 1.302 - Maurício de Nassau. Caruaru (PE), Brasil. CEP: 55012-690.

INTRODUÇÃO

Os tumores de traqueia são raros, com incidência de aproximadamente 0,2 casos para cada 100.000 pessoas ao ano¹. Entre os tumores primários de traqueia, o carcinoma adenoide cístico é o segundo tipo histológico mais frequente após o carcinoma de células escamosas, representando apenas 10% dos tumores traqueais sendo, portanto, ainda mais infrequente². Em virtude do pequeno número de casos descritos na literatura, o tratamento ideal do carcinoma adenoide cístico de traqueia permanece incerto, embora a maior parte dos autores concorde que a cirurgia representa a principal modalidade terapêutica³. Contudo, muitos pacientes apresentam tumores localmente avançados ao diagnóstico, para os quais a ressecção cirúrgica completa não é exequível, sendo a radioterapia a principal opção de tratamento nessas situações. O presente relato tem o propósito de descrever caso de carcinoma adenoide cístico de traqueia tratado com radioterapia associada à quimioterapia, bem como realizar breve revisão da literatura médica disponível.

RELATO DE CASO

S.P.S., sexo masculino, 67 anos, branco, com relato de dispneia progressiva há seis meses com piora importante nas últimas semanas. O paciente foi submetido, em 3/8/2009, à tomografia computadorizada de tórax que evidenciou formação expansiva sólida de 3,5 x 2,4 cm com impregnação homogênea do contraste, localizada no terço distal da traqueia com extensão até a carina, sem invasão dos brônquios fontes principais (Figura 1). Realizou broncoscopia em 21/8/2009 que demonstrou lesão vegetante e friável, cranialmente à carina com obstrução do brônquio fonte esquerdo, impedindo a progressão do aparelho. A biópsia da referida lesão, após estudo imuno-histoquímico, revelou carcinoma adenoide cístico primário de traqueia.

O paciente evoluiu com piora importante do quadro respiratório, sendo encaminhado ao Serviço de Radioterapia do Hospital Santa Águeda no dia 11/9/2009 em caráter de urgência. Na admissão, apresentava-se restrito ao leito devido à dispneia em repouso e em uso contínuo de O₂.

Iniciou radioterapia conformacional em 21/9/2009, tendo recebido 66,6 Gy em 37 frações sobre lesão tumoral (Figura 2) associada à cisplatina semanal - 30mg/m². Durante o tratamento, apresentou melhora paulatina e importante do quadro respiratório, retomando progressivamente suas atividades cotidianas e sem apresentar toxicidade aguda relevante, exceto odinofagia leve a moderada (RTOG grau II).

O paciente permaneceu em seguimento clínico periódico e, na última consulta de seguimento, dois anos e dez meses após o término do tratamento, apresentava-se

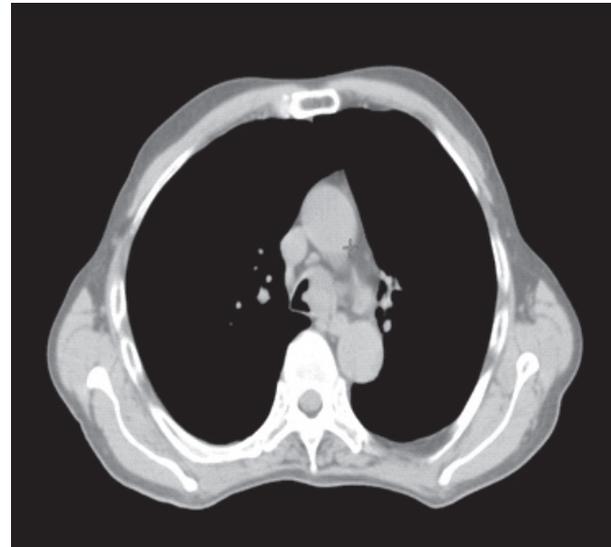


Figura 1. Tomografia de tórax mostrando tumor localmente avançado no terço distal da traqueia

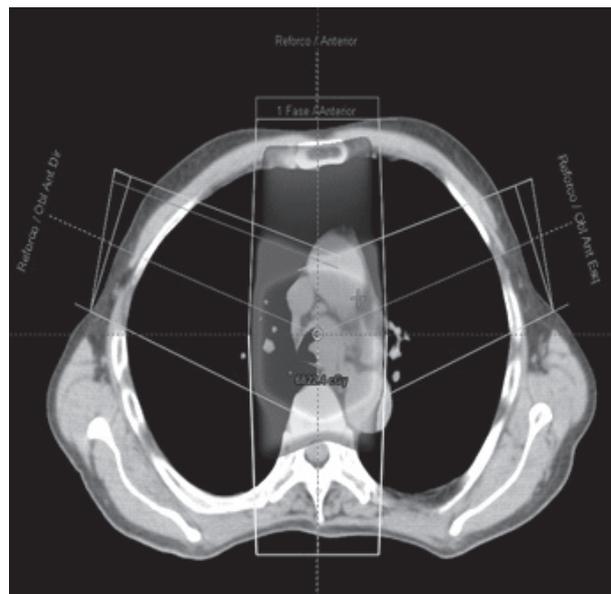


Figura 2. Distribuição de dose do planejamento de radioterapia

eupneico, sem queixas de tosse, hemoptise ou dispneia, com suas atividades diárias habituais e sem qualquer toxicidade crônica inerente ao tratamento. Broncoscopia e tomografia de tórax realizadas não mostravam sinais de recidiva tumoral (Figura 3).

DISCUSSÃO

O carcinoma adenoide cístico de traqueia é extremamente raro, representando apenas 1% dos tumores do trato respiratório. Ele é mais comum na quarta e quinta décadas de vida e, em contraste com o carcinoma de células escamosas, que ocorre em 90% das vezes no sexo

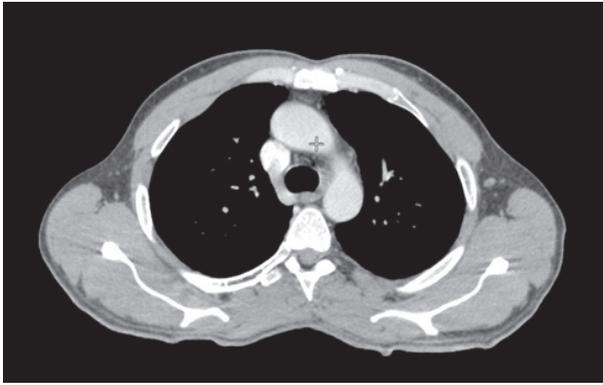


Figura 3. Tomografia de tórax realizada 2 anos e 10 meses após término do tratamento evidenciando resposta completa à terapêutica

masculino, o carcinoma adenoide cístico de traqueia não apresenta clara predileção por sexo, ocorrendo em igual frequência entre homens e mulheres⁴.

Os pacientes usualmente se apresentam com tosse, sibilância e/ou dispnéia de longa duração, sendo frequente que tenham sido tratados para asma ou outras doenças mais prevalentes durante meses a anos antes do diagnóstico correto ser feito⁵. Ao longo de sua história natural, esses tumores se disseminam por extensão direta, sendo usual a presença de invasão submucosa e/ou perineural. Esses tumores podem, também, apresentar metástases hematogênicas, sendo as metástases pulmonares as mais frequentes, as quais podem permanecer assintomáticas durante muitos anos⁶. A disseminação linfonodal é infrequente, sendo descrita por poucos autores na literatura⁷.

Em virtude da raridade do diagnóstico, não existem na literatura estudos prospectivos randomizados que permitam definir com segurança o tratamento ideal do carcinoma adenoide cístico de traqueia, uma vez que os dados disponíveis são fundamentalmente limitados a relatos de casos ou a pequenas séries retrospectivas. Com base nos resultados publicados, a cirurgia permanece a principal modalidade terapêutica, sendo recomendada, como tratamento inicial, nos pacientes com tumores ressecáveis³. Algumas séries retrospectivas sugerem que a cirurgia isolada ou em combinação com a radioterapia adjuvante possa melhorar a sobrevida global e o controle locorregional, embora não haja consenso dentro da literatura⁸. Maziak et al., por exemplo, demonstraram tendência à melhor sobrevida nos pacientes submetidos à ressecção completa quando comparados aos pacientes submetidos à ressecção incompleta, sobrevida em dez anos de 69% versus 30%, respectivamente⁴.

Entretanto, a natureza indolente da lesão e o frequente atraso no seu diagnóstico⁹, aliados à sua propensão à disseminação pela submucosa e ao longo dos feixes neurais, fazem com que grande parte dos pacientes apresente tumores localmente avançados e irressecáveis, sendo a radioterapia logicamente a principal modalidade

terapêutica nessas situações¹⁰.

O carcinoma adenoide cístico é uma doença relativamente radiosensível e longos períodos de controle tumoral podem ser obtidos com o uso da radioterapia isolada, a qual proporciona taxas de sobrevida em cinco anos superiores a 70% nas principais séries disponíveis. Alguns autores relatam melhora do controle local com o uso de doses superiores a 60 Gy, embora a dose padrão não seja claramente estabelecida¹¹⁻¹². A proximidade com estruturas importantes, em especial os pulmões, a medula e o esôfago, aliada à história natural geralmente indolente desses tumores com sobrevida muitas vezes prolongada, torna o uso de técnicas mais modernas de radioterapia importante, objetivando minimizar possíveis sequelas tardias secundárias à terapia de base¹³⁻¹⁴. Recentemente, mediante o uso de novas tecnologias, tem sido possível o uso de doses extremamente elevadas de radioterapia no manejo desses tumores, embora sem evidências claras de benefícios em termos de controle local. Bonner et al., por exemplo, relataram dois pacientes tratados com dose de 80 Gy, sendo que um deles foi tratado com feixe de prótons e radioterapia de intensidade modulada (IMRT) simultaneamente. Ambos os pacientes se mantinham sem evidência de doença 11 meses e seis anos do tratamento, respectivamente¹⁵. Em nosso relato, o paciente recebeu dose de 66,6 Gy com radioterapia conformacional e, após dois anos e dez meses de seguimento, mantinha-se sem doença e não apresentava sequelas relevantes decorrentes da terapêutica.

O uso da quimioterapia concomitante à radioterapia, embora comumente feito em tumores broncogênicos, tem sido raramente descrito nos carcinomas adenoides císticos de traqueia. Embora não existam estudos randomizados demonstrando benefício para a adição da quimioterapia à radioterapia, acredita-se que a mesma possa proporcionar algum benefício, principalmente mediante o emprego de drogas radiosensibilizantes, existindo na literatura mundial apenas três relatos como uso dessa abordagem¹⁶⁻¹⁸. Nesses relatos, foram utilizados esquemas quimioterápicos baseados em platina em concomitância com a radioterapia como no caso de Allen et al., que utilizaram carboplatina (AUC 2) e paclitaxel (50 mg/m²) associados a 66 Gy de radioterapia¹⁸. No estudo de Videtic et al., foram utilizados dois ciclos de quimioterapia neoadjuvante com cisplatina, etoposide, 5-fluorouracil e leucovorin, seguidos de 60 Gy de radioterapia associados a 5-fluorouracil, esquema mais tóxico e empregado para tratamento de tumores localmente avançados de cabeça e pescoço¹⁷. Em nosso estudo, devido à piora clínica importante apresentada pelo paciente e estado geral bastante comprometido, optou-se por esquema de quimioterapia menos tóxico; porém tradicionalmente utilizado e aceito como padrão no manejo de tumores do colo uterino e cabeça e pescoço. Diante da incerteza em relação à magnitude do benefício da quimioterapia, tornou-se mais prudente empregar

esquema de tratamento de maior tolerabilidade e com benefício claramente demonstrado na literatura em tumores de outras localizações.

O prognóstico dos carcinomas adenoides císticos de traqueia localmente avançados permanece reservado. Isso se justifica pelo fato de que, apesar de a disseminação linfonodal ser infrequente, altas taxas de metástases a distância, principalmente nos pulmões, são descritas. Além disso, o risco de recidivas locais também não é desprezível, sendo a recorrência local um achado comum na história natural desses tumores. Vale ressaltar que muitas dessas recidivas são tardias (as recidivas locais ocorrem, em média, 51 meses após o tratamento inicial)⁶, possivelmente refletindo a natureza indolente da doença e enfatizando a importância do longo seguimento desses pacientes. De acordo com estudos prévios, a sobrevida global em cinco anos tem oscilado entre 66% e 100% e a sobrevida global em dez anos variado de 51% a 62%^{1,4-8}.

CONCLUSÃO

O carcinoma adenoide cístico de traqueia tem história natural indolente, propensão à disseminação submucosa e perineural, sendo geralmente diagnosticado em estágios avançados. Nos pacientes com tumores ressecáveis, a cirurgia deve ser a primeira opção de tratamento a ser considerada, embora não haja consenso de que a mesma proporcione melhores resultados. Nos casos com tumores não passíveis de abordagem cirúrgica curativa, a radioterapia representa uma opção de tratamento efetiva e segura, preferencialmente com o uso de técnicas modernas, podendo ser combinada à quimioterapia radiosensibilizante. A terapia combinada com radioquimioterapia proporciona controle tumoral adequado a curto e médio prazos com perfil de toxicidade bastante satisfatório.

CONTRIBUIÇÕES

Diego Chaves Rezende Moraes e Cristiana Lima Tavares de Queiroz Marques participaram da concepção e planejamento do projeto de pesquisa; obtenção, análise e interpretação dos dados; redação e revisão crítica. Mirella Lóra Zangrandi participou da obtenção, análise e interpretação dos dados; redação e revisão crítica. Eriberto Queiroz Marques participou da concepção e planejamento do projeto de pesquisa.

Declaração de Conflito de Interesses: Nada a Declarar.

REFERÊNCIAS

1. Yang PY, Liu MS, Chen CH, Lin CM, Tsao TC. Adenoid cystic carcinoma of the trachea: a report of seven cases and literature review. *Chang Gung Med J*. 2005; 28(5):357-63.
2. Azar T, Abdul-Karim FW, Tucker HM. Adenoid cystic carcinoma of the trachea. *Laryngoscope*. 1998; 108(9):1297-300.
3. Prommegger R, Salzer GM. Long-term results of surgery for adenoid cystic carcinoma of the trachea and bronchi. *Eur J Surg Oncol*. 1998; 24(5):440-4.
4. Maziak DE, Todd TR, Keshavjee SH, Winton TL, Van Nostrand P, Pearson FG. Adenoid cystic carcinoma of the airway: thirty-two-year experience. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1996; 112(6):1522-31; discussion 1531-2.
5. Hajdu SI, Huvos AG, Goodner JT, Foote FW Jr, Beattie EJ Jr. Carcinoma of the trachea. Clinicopathologic study of 41 cases. *Cancer*. 1970 Jun; 25(6):1448-56.
6. Regnard JF, Fourquier P, Levasseur P. Results and prognostic factors in resections of primary tracheal tumors: a multicenter retrospective study. The French Society of Cardiovascular Surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1996; 111(4):808-13; discussion 813-4.
7. Howard DJ, Haribhakti VV. Primary tumours of the trachea: analysis of clinical features and treatment results. *J Laryngol Otol*. 1994; 108(3):230-2.
8. Bittner N, Koh WJ, Laramore GE, Patel S, Mulligan MS, Douglas JG. Treatment of locally advanced adenoid cystic carcinoma of the trachea with neutron radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2008; 72(2):410-4. Epub 2008 apr 18.
9. Clough A, Clarke P. Adenoid cystic carcinoma of the trachea: a long-term problem. *ANZ J Surg*. 2006; 76(8):751-3.
10. Gaissert HA, Grillo HC, Shadmehr MB, Wright CD, Gokhale M, Wain JC, 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(6):1889-96; discussion 1896-7.
11. Fields JN, Rigaud G, Emami BN. Primary tumors of the trachea. Results of radiation therapy. *Cancer*. 1989; 63(12):2429-33.
12. Cheung AY. Radiotherapy for primary carcinoma of the trachea. *Radiother Oncol*. 1989; 14(4):279-85.
13. Hareesh KP, Prabhakar R, Rath GK, Sharma DN, Julka PK, Subramani V. Adenoid cystic carcinoma of the trachea treated with PET-CT based intensity modulated radiotherapy. *J Thorac Oncol*. 2008; 3(7):793-5.
14. Alongi F, Di Muzio N, Motta M, Broggi S, De Martin E, Bolognesi A, et al. Adenoid cystic carcinoma of trachea treated with adjuvant hypofractionated tomotherapy. Case report and literature review. *Tumori*. 2008; 94(1):121-5.
15. Bonner Millar LP, Stripp D, Cooper JD, Both S, James P, Rengan R. Definitive radiotherapy for unresected adenoid cystic carcinoma of the trachea. *Chest*. 2012; 141(5):1323-6.
16. Sasajia M, Funa N, Kamata M, Furutani K, Matsumoto A, Kodaira T. Unresectable adenoid cystic carcinoma of the trachea treated with chemoradiotherapy. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2000; 12(4):272.

17. Videtic GM, Campbell C, Vincent MD. Primary chemoradiation as definitive treatment for unresectable cancer of the trachea. *Can Respir J*. 2003; 10(3):143-4.
18. Allen AM, Rabin MS, Reilly JJ, Mentzer SJ. Unresectable adenoid cystic carcinoma of the trachea treated with chemoradiation. *J Clin Oncol*. 2007; 25(34):5521-3.

Abstract

Introduction: Adenoid cystic carcinoma is the second most frequent histological type among the rare tumors of the trachea. **Case report:** A patient, 67 years old, with progressive dyspnea. Chest tomography showed an expansive formation in the distal third of the trachea, whose biopsy revealed adenoid cystic carcinoma of the trachea. The patient developed worsening respiratory symptoms and was referred on an emergency basis for radiotherapy with concurrent cisplatin chemotherapy with significant respiratory improvement. Two years and ten months after treatment completion, the patient showed normal respiration without relevant clinical complaints and without chronic toxicity associated with the treatment. Bronchoscopy and chest tomography showed no signs of tumor recurrence. **Conclusion:** Surgery is the main therapeutic modality for this type of neoplasm. However, for patients with unresectable tumors, radiotherapy is the main therapeutic modality and can be combined with chemotherapy. The disease has a poor prognosis, even after a complete surgical resection, presenting high rates of local and distant recurrence.

Key words: Male; Neoplasms; Carcinoma, Adenoid Cystic; Radiotherapy; Drug Therapy

Resumen

Introducción: El carcinoma adenoide quístico representa el segundo tipo histológico más frecuente entre los raros tumores de la tráquea. **Relato del caso:** Paciente, 67 años con disnea progresiva. Tomografía torácica mostró formación expansiva ubicada en el tercio distal de la tráquea, cuya biopsia reveló carcinoma adenoide quístico primario de tráquea. El paciente evolucionó con un empeoramiento de los síntomas respiratorios, fue remitido en carácter de urgencia para la radioterapia, concomitante a la quimioterapia con cisplatino, presentando mejoría respiratoria significativa. Dos años y diez meses después de completar el tratamiento presentase sin quejas clínicas relevantes y sin toxicidades crónicas inherentes al tratamiento. Broncospia y la tomografía de tórax no mostraron señales de recidiva del tumor. **Conclusión:** La cirugía es la principal modalidad terapéutica del carcinoma adenoide quístico de tráquea. Sin embargo, en pacientes con tumores irreseccables, la radioterapia representa la principal modalidad terapéutica, y que puede ser combinada con la quimioterapia. El pronóstico de esos tumores permanece reservado incluso después de la resección completa con altas tasas de recurrencia local y/o a la distancia.

Palabras clave: Masculino; Neoplasias de la Tráquea; Carcinoma Quístico Adenóide; Radioterapia; Quimioterapia