

# Broncoscopia rigida terapeutica nelle occlusioni maligne delle vie aeree: un trattamento solo palliativo?

## Therapeutic rigid bronchoscopy in malignant central airway occlusions: just a palliative treatment?

Alessandro Marchioni, Luca Tabbi, Francesco Livrieri, Antonio Moretti

Unità Operativa Semplice di Broncoscopia Diagnostica ed Interventistica, Unità Operativa Complessa di Malattie Apparato Respiratorio, Policlinico Universitario AOU di Modena

### Riassunto

Dall'introduzione della broncoscopia rigida applicata al trattamento della occlusione delle vie aeree centrali (CAO) di origine maligna, rimangono materia di dibattito il *timing* ottimale dell'intervento ed il suo impatto sulla prognosi.

Una quota significativa dei pazienti affetti da carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC), da altre neoplasie toraciche o metastatiche, sperimenta complicanze dovute a CAO. La maggior parte delle occlusioni viene diagnosticata quando la sintomatologia è significativa e necessita un trattamento urgente. Il parere degli esperti suggerisce di trattare le CAO maligne solo in presenza di sintomi significativi, con lo scopo di alleviare la dispnea. Questo approccio "palliativista" potrebbe non essere la strategia ideale per motivi clinici e fisiologici.

Infatti, i pazienti con CAO tracheale, possono lamentare dispnea da sforzo quando il lume è ridotto a circa 8 mm, prima della comparsa di distress respiratorio. Questi dati ci inducono a riflettere sul *timing* e sull'indicazione dell'intervento di ricanalizzazione, che potrebbe avere un ruolo non solamente palliativo.

L'impatto della broncoscopia terapeutica sulla prognosi dei pazienti con NSCLC complicata da CAO non è chiaramente definito per mancanza di evidenze scientifiche solide. Il successo tecnico porta ad un miglioramento della qualità di vita in solo una parte dei casi, mentre esiste un vantaggio di sopravvivenza significativo in alcune sottopopolazioni di pazienti. Nei pazienti con ACC tracheale non operabili si è dimostrato che la broncoscopia terapeutica integrata alla radioterapia gioca un ruolo essenziale nel migliorare sostanzialmente la prognosi.

In pazienti selezionati, un trattamento endoscopico precoce potrebbe essere auspicabile, ma sono necessari ulteriori studi prospettici per stabilire se l'approccio interventistico precoce sia preferibile all'approccio palliativo nei pazienti affetti da CAO.

**Parole chiave:** occlusione delle vie aeree centrali (CAO), broncoscopia rigida, carcinoma adenoidocistico (ACC), carcinoma squamocellulare (SCC), carcinoma polmonare, stent delle vie aeree

### Summary

Since the introduction of rigid bronchoscopy for the treatment of malignant CAO, the optimal timing of intervention and its impact on prognosis remain subjects of debate. A significant proportion of patients with NSCLC, other thoracic malignancies, or metastatic cancers, face complications due to CAO. Most obstructions are diagnosed when symptoms are severe, necessitating urgent treatment. Expert opinion suggests treating malignant CAO only in the presence of significant symptoms to alleviate dyspnea. However, this "palliative" approach may not be the ideal strategy for clinical and physiological reasons.

In fact, patients with tracheal CAO may experience exertional dyspnea when the lumen is

Ricevuto/Received: 01/01/2025  
Accettato/Accepted: 13/01/2025

### Corrispondenza

Alessandro Marchioni  
Unità Operativa Semplice di Broncoscopia Diagnostica ed Interventistica, Unità Operativa Complessa di Malattie Apparato Respiratorio, Policlinico Universitario AOU di Modena via del Pozzo 71, 41125, Modena  
marchioni.alessandro@unimore.it

### Conflitto di interessi

Gli autori dichiarano di non avere nessun conflitto di interesse con l'argomento trattato nell'articolo.

**Come citare questo articolo:** Marchioni A, Tabbi L, Livrieri F, et al. Broncoscopia rigida terapeutica nelle occlusioni maligne delle vie aeree: un trattamento solo palliativo? Rassegna di Patologia dell'Apparato Respiratorio 2024;39:189-196. <https://doi.org/10.36166/2531-4920-777>

© Copyright by Associazione Italiana Pneumologi Ospedalieri – Italian Thoracic Society (AIPO – ITS)



OPEN ACCESS

L'articolo è open access e divulgato sulla base della licenza CC-BY-NC-ND (Creative Commons Attribuzione – Non commerciale – Non opere derivate 4.0 Internazionale). L'articolo può essere usato indicando la menzione di paternità adeguata e la licenza; solo a scopi non commerciali; solo in originale. Per ulteriori informazioni: <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.it>

reduced to approximately 8 mm, before the onset of acute respiratory distress. These findings prompt a re-evaluation of the timing and indication for recanalization procedures, which might have a role beyond palliation.

The impact of therapeutic bronchoscopy on the prognosis of patients with NSCLC complicated by CAO is not clearly defined due to the lack of robust scientific evidence. Technical success leads to improved quality of life in only a portion of cases, while a significant survival benefit exists for some subpopulations of patients. In patients with inoperable tracheal ACC, therapeutic bronchoscopy combined with radiotherapy has been shown to play a crucial role in substantially improving prognosis.

In selected patients, early endoscopic treatment might be desirable. However, further prospective studies are needed to determine whether an early interventional approach is preferable to a palliative approach in patients with malignant CAO.

**Keywords:** central airway occlusion (CAO), rigid bronchoscopy, adenoid cystic carcinoma (ACC), squamous cell carcinoma (SCC), lung cancer, airway stent

## Introduzione

La broncoscopia terapeutica ha avuto un significativo progresso negli anni 80 grazie alla svolta operata da Jean Francois Dumon a Marsiglia con la pubblicazione riguardante l'applicazione di YAG laser in broncoscopia rigida per la ricanalizzazione delle vie aeree <sup>1</sup>. Da allora, la broncoscopia rigida e l'utilizzo del laser sono diventati il riferimento nella terapia palliativa dei pazienti affetti da occlusione delle vie aeree sintomatiche. Successivamente, negli anni '90, l'introduzione di stent siliconici da parte dello stesso autore, ha permesso un ulteriore sviluppo della broncoscopia terapeutica, consentendo anche il trattamento delle stenosi da compressione estrinseca <sup>2</sup>. Dagli anni '90 fino ai giorni nostri la broncoscopia terapeutica nel trattamento della patologia neoplastica non ha avuto ulteriori significativi sviluppi, ma rimangono ancora aperti alcuni quesiti relativi al *timing* dell'intervento e alla ricaduta prognostica di questa metodica.

## Occlusione maligna delle vie aeree centrali

Una significativa proporzione di carcinomi polmonari sviluppa, durante il decorso o già all'esordio della malattia, una occlusione delle vie aeree centrali (*central airway obstruction*, CAO) che ha importanti ripercussioni sulla sintomatologia e sulla prognosi del paziente <sup>3</sup>. La CAO viene generalmente definita come una limitazione al flusso aereo secondaria ad una occlusione del lume delle vie aeree maggiore al 50%, che può interessare uno o più dei seguenti distretti: trachea, bronchi principali, bronco intermedio o bronchi lobari <sup>4</sup>. Nonostante il carcinoma polmonare localmente avanzato costituisca la principale causa di occlusione delle vie aeree, la CAO può essere anche il risultato di una compressione estrinseca o di una infiltrazione da parte di tumori di organi limitrofi. Infine, la CAO può derivare da un interessamento metastatico endobronchiale da parte di tumori extra-toracici <sup>5</sup>. Indipendentemente dalla patologia sottostante, per motivi fisiologici che verranno illustrati nei successivi capitoli, la CAO viene diagnosti-

cata quando il grado di stenosi delle vie aeree è significativo e la sintomatologia diventa evidente e spesso necessita di un trattamento urgente per ripristinare la pervietà dell'albero tracheobronchiale. La broncoscopia interventistica, eseguita principalmente mediante broncoscopia rigida, costituisce l'approccio terapeutico di scelta nella maggior parte delle occlusioni maligne delle vie aeree, consentendo la resezione delle lesioni endobronchiali e/o endotracheali con tecniche di tipo differente (resezione laser, *argon-plasma coagulation*, APC, elettro-cauterizzazione, *debulking* meccanico), e la dilatazione e il posizionamento di stent nelle vie aeree stenotiche <sup>6</sup>. Le CAO maligne sono classificate in base al meccanismo che ha determinato la stenosi delle vie aeree:

1. extra-luminali o estrinseche (in caso di compressione estrinseca delle vie aeree da parte di patologie neoplastiche che interessano organi limitrofi);
2. endo-luminali o intrinseche (in caso di occlusione da parte di lesioni neoplastiche con sviluppo endoluminale);
3. miste (combinazione di meccanismo intrinseco ed estrinseco).

È generalmente indicata una resezione endoscopica in caso di CAO intrinseca, mentre la dilatazione e il posizionamento di stent risultano il trattamento di scelta nel caso di CAO estrinseca. La prevalenza precisa della CAO maligna non è nota. Uno dei rari studi di prevalenza ha evidenziato come un terzo dei carcinomi polmonari di nuova diagnosi presenti sviluppo neoplastico endobronchiale visibile mediante TAC del torace, mentre il 13% presenta i criteri di una CAO già all'esordio della malattia, e un ulteriore 5% sviluppa CAO durante il *follow-up* radiologico <sup>7</sup>. Nello stesso studio, si mostra come nei pazienti affetti da carcinoma polmonare localmente avanzato, la presenza di CAO costituisca un fattore indipendentemente associato al rischio di mortalità rispetto ai pazienti con il medesimo stadio di malattia ma non affetti da occlusione delle vie aeree. Quest'ultima analisi prognostica suggerisce che nel carcinoma polmonare localmente avanzato non operabile il controllo locale della malattia potrebbe avere un si-

gnificativo impatto sulla sopravvivenza. I principali sintomi correlati alla CAO includono la dispnea, la tosse, la riduzione della capacità all'esercizio e, meno frequentemente, l'emoftoe. Circa il 20-30% dei pazienti sviluppa complicanze correlate alla progressione endobronchiale del tumore, quali atelettasia, polmonite post-obstruttiva e versamento pleurico<sup>8</sup>. Il parere degli esperti suggerisce che il trattamento endoscopico della CAO dovrebbe essere eseguito solo in presenza di sintomi significativi con lo scopo di alleviare soprattutto la dispnea<sup>9</sup>. Questo approccio "palliativista" potrebbe non essere la strategia ideale per motivi clinici e fisiologici che saranno illustrati nei prossimi capitoli.

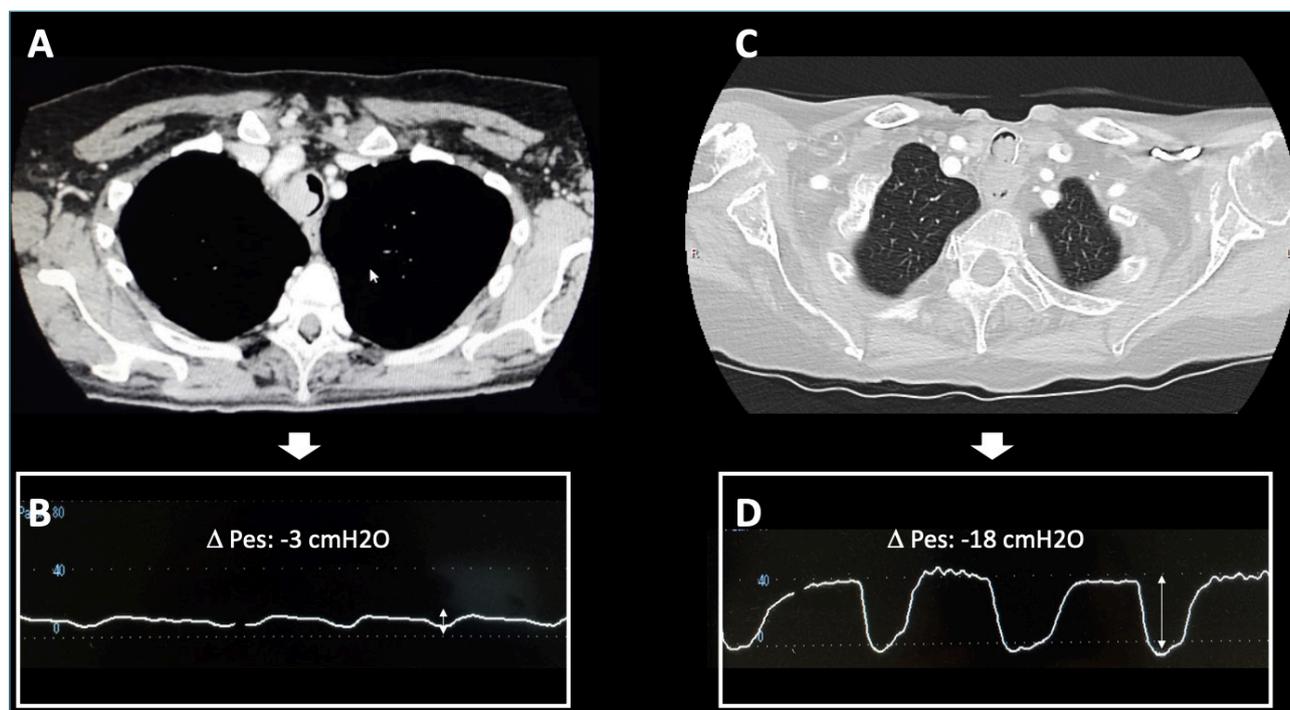
## Fisiologia della occlusione delle vie aeree centrali

I pazienti affetti da CAO con coinvolgimento tracheale, spesso necessitano di valutazione clinica urgente per l'improvvisa comparsa di *distress* respiratorio, che avviene quando la riduzione del lume delle vie aeree è già molto critica. La ragione di questo comune ritardo diagnostico è soprattutto di tipo fisiologico. Il restringimento della trachea lungo il suo decorso ha un signifi-

cativo effetto sulle resistenze, sulla velocità del flusso e sulla pressione delle vie aeree. Per quanto riguarda l'effetto sulle resistenze, il risultato della stenosi delle vie aeree si ritiene possa essere descritto dalla equazione di Hagen-Poiseuille (equazione 1).

$$R = \frac{8\mu L}{\pi r^4}$$

Dove R sono le resistenze al flusso,  $\mu$  è la viscosità, L è la lunghezza e r il raggio della via aerea. Basandoci su questa equazione, una riduzione del 50% del raggio della trachea risulta in un incremento delle resistenze al flusso aereo di 16 volte. Nonostante tale equazione sia applicabile solo in caso di flusso laminare in tubi circolari, e pertanto risulti una semplificazione che non descrive fedelmente ciò che avviene in un sistema complesso comprendente tratti di flusso turbolento, permette di comprendere come le resistenze al flusso siano fortemente influenzate dal raggio delle vie aeree<sup>10</sup>. La riduzione di calibro lungo la via aerea determina inoltre un aumento del flusso aereo per l'effetto Venturi e una corrispondente caduta di pressione



**Figura 1.** Relazione tra sforzo inspiratorio e grado di occlusione delle vie aeree. Lo sforzo inspiratorio in corso di CAO è strettamente dipendente dalla caduta pressoria attraverso l'area stenotica che diventa evidente solo dopo che la stenosi è superiore al 70% del lume delle vie aeree. (A) Paziente affetto da tumore primitivo della trachea con occlusione di circa il 70% del lume della via aerea. (B) Misurazione dello sforzo inspiratorio mediante rilevamento della variazione della pressione esofagea (DPes). Si noti come il paziente nonostante una significativa occlusione del lume tracheale presenti uno sforzo inspiratorio nella norma (DPes = -3 cmH<sub>2</sub>O). (C) Paziente affetto da tumore tracheale primitivo con occlusione del lume superiore al 90%. (D) Si noti come lo sforzo inspiratorio del paziente risulti drasticamente incrementato (DPes = -18 cmH<sub>2</sub>O). In questo caso il paziente presenta dispnea significativa e richiede un trattamento endoscopico di ricanalizzazione delle vie aeree in urgenza.

attraverso la stenosi, la cui relazione viene ben descritta con la seguente formula (equazione 2).

$$P + \frac{1}{2} \rho v^2 = \text{constant}$$

Dove P è la pressione nel tubo e v è la velocità del flusso. Da questa equazione si comprende come l'incremento del flusso delle vie aeree attraverso l'area stenotica generi una caduta di pressione proporzionale che serve a mantenere l'energia totale del sistema costante. La caduta pressoria (DP) attraverso la stenosi è la principale determinante del "work of breathing" del paziente, pertanto la dispnea viene avvertita solo quando il DP è significativo. Studi di flusso-dinamica in modelli realistici di stenosi tracheale hanno dimostrato come la caduta pressoria, che avviene attraverso la zona stenotica durante il respiro spontaneo, diventi significativa solo quando la restrizione del lume delle vie aeree è superiore al 70%, e diventi drammatica quando la stenosi è del 90%<sup>11</sup>. Sulla base di tali principi fisici si può ben comprendere come la dispnea a riposo avviene solo quando il lume tracheale è significativamente ristretto, cioè quando il diametro è inferiore ai 5 mm<sup>12</sup>. Tuttavia, è intuibile come il DP sia flusso-dipendente (vedi equazione 2) e aumenti proporzionalmente con l'incrementare del flusso aereo, come in condizioni di esercizio fisico. Pertanto, il paziente con CAO a livello della trachea, può lamentare dispnea da sforzo prima della comparsa di improvviso *distress* respiratorio, quando il lume tracheale è già comunque ridotto a circa 8 mm. Questi concetti fisiologici ci inducono a riflettere sul *timing* dell'intervento di ricanalizzazione delle vie aeree mediante broncoscopia rigida. Infatti, considerare l'intervento solo per palliare il sintomo dispnea, significa intervenire quando la CAO è molto avanzata e i rischi della procedura sono più elevati. La Figura 1 illustra la relazione tra sforzo inspiratorio e grado di occlusione delle vie aeree centrali.

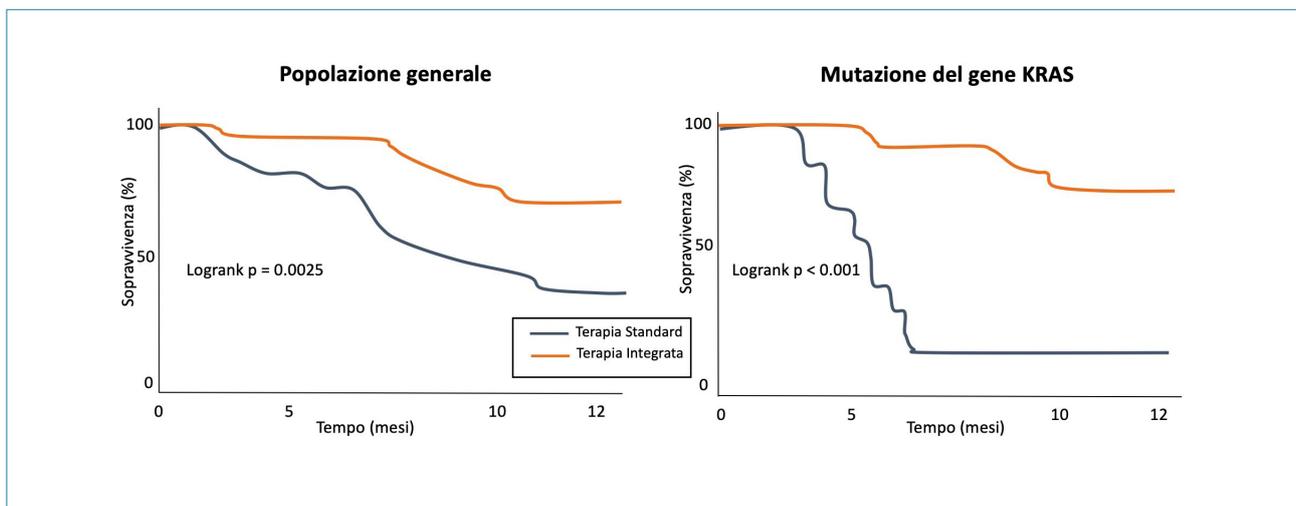
## Risultati clinici e prognostici della broncoscopia terapeutica nel carcinoma polmonare non a piccole cellule

Come già sottolineato nel precedente capitolo, i pazienti affetti da NSCLC con CAO non sottoposti a trattamento endoscopico hanno una significativa riduzione della sopravvivenza rispetto ai pazienti senza CAO. In questi pazienti la mortalità è per lo più correlata alla progressione locale della malattia neoplastica, mentre sembra meno importante la ricaduta prognostica della

diffusione extra-toracica del tumore. Tuttavia, mentre l'efficacia della broncoscopia terapeutica sui sintomi dei pazienti affetti da NSCLC con CAO risulta consolidata da numerosi studi, l'effetto sulla prognosi non è facilmente definibile per mancanza di significative evidenze scientifiche<sup>13,14</sup>. Il successo tecnico della procedura di ricanalizzazione delle vie aeree viene generalmente definito dal riscontro endoscopico di una riapertura del lume tracheale e/o bronchiale > 50%. Questo criterio è stato utilizzato in numerosi studi per stabilire l'efficacia del trattamento. Ost et al. hanno esaminato 1.115 procedure eseguite su 947 pazienti affetti da CAO maligna mostrando come il successo tecnico viene raggiunto nel 93% dai casi<sup>15</sup>. Tale risultato, è stato confermato successivamente da altri autori<sup>16,17</sup>. Tuttavia, la probabilità di successo tecnico si riduce progressivamente con l'aumentare della severità dell'ostruzione delle vie aeree<sup>18</sup>. Dobbiamo comunque tenere presente che il successo tecnico non sempre si traduce in miglioramento sintomatico. La riduzione della dispnea, che rappresenta il sintomo principale, misurato attraverso i sistemi di *score* standardizzati come la scala di Borg, il *San Diego Shortness of Breath Questionnaire* o attraverso scale visuali, viene generalmente ottenuto nel 47-75% dei casi a seguito di broncoscopia terapeutica<sup>13</sup>. Nello studio di Ost et al. nonostante il successo tecnico della broncoscopia terapeutica venga raggiunto nel 93% dei casi, un miglioramento significativo della dispnea avveniva solo nel 48% dei pazienti<sup>15</sup>. Un successivo studio condotto da Ong et al. mostrava che i pazienti con più elevata scala di Borg all'esordio ottenevano un maggiore effetto sulla dispnea dopo broncoscopia terapeutica, mentre l'abitudine tabagica attiva e l'ostruzione lobare erano fattori associati a una ridotta risposta palliativa<sup>16</sup>. La qualità di vita è un *outcome* multi-fattoriale che comprende fattori fisici, mentali, emotivi e sociali, e non è solo dipendente dalla dispnea avvertita dal paziente con CAO. La misura della qualità di vita mediante questionari e scale che includono l'*European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire* (EORTC QLQ-C30), lo *Short Form Health survey* (SF-36), e lo *Short Form 6-Dimension* (SF-6D), è stata oggetto di alcuni studi che hanno valutato l'impatto della broncoscopia terapeutica nella CAO maligna. I primi studi prospettici eseguiti in quest'ambito hanno analizzato popolazioni limitate di pazienti senza trovare un significativo miglioramento della qualità di vita. In particolare, gli studi di Amjadi et al. e Oviatt et al. suggeriscono che la disostruzione endobronchiale sia in grado di migliorare la dispnea (85%) e ricanalizzare le vie aeree (84%) nella maggior parte dei casi, nonostante questo risultato non si traduca in un significativo miglioramento della qualità di vita misurata con

il questionario EORTC<sup>19,20</sup>. Tuttavia, i successivi studi prospettici e retrospettivi eseguiti su popolazioni più ampie di pazienti affetti da CAO maligne hanno dimostrato un significativo impatto della broncoscopia terapeutica sulla qualità di vita<sup>15,16,21</sup>. La quasi totalità degli studi che hanno come obiettivo primario l'effetto sulla sopravvivenza della broncoscopia terapeutica è gravata da numerosi limiti, tra i quali: la natura retrospettiva degli studi, l'eterogeneità della popolazione esaminata che mette insieme tumori con istologia e stadi di malattia differente, la mancanza di un gruppo di controllo. Chhajed et al. hanno condotto uno studio confrontando la sopravvivenza di pazienti con NSCLC avanzato sottoposti a broncoscopia terapeutica e chemioterapia con quella di pazienti affetti da NSCLC avanzato in trattamento chemioterapico ma senza occlusione delle vie aeree centrali, non trovando alcuna differenza prognostica nei due gruppi<sup>22</sup>. Lo studio suggerisce un beneficio della broncoscopia terapeutica in termini di sopravvivenza, essendo la popolazione affetta da CAO notoriamente gravata da una aspettativa di vita molto limitata. Un successivo studio prospettico ha mostrato come i pazienti affetti da CAO sottoposti a broncoscopia terapeutica, rispetto ai pazienti affetti da CAO non trattati per via endoscopica, abbiano una sopravvivenza maggiore ( $10 \pm 9$  e  $4 \pm 3$  mesi rispettivamente) anche dopo *matching* per età, comorbilità, istologia, e tipo di ostruzione<sup>23</sup>. Macha et al. hanno condotto uno studio su una popolazione di pazienti affetti da CAO maligna sottoposti a ricanalizzazione con resezione laser in broncoscopia associata a radioterapia confrontandoli con una coorte retrospettiva di pazienti che ricevevano solo radioterapia per la medesima indicazione. Lo stu-

dio mostrava come la broncoscopia terapeutica non influenzava la sopravvivenza globale. Tuttavia, nel gruppo di pazienti che ottenevano la completa ricanalizzazione con la resezione laser, la sopravvivenza era prolungata per più di 4 mesi rispetto ai pazienti nei quali la ricanalizzazione falliva<sup>24</sup>. Il *trial* multicentrico EVERMORE, nonostante sia limitato dalla natura retrospettiva, presenta caratteristiche metodologiche che lo rendono attualmente uno degli studi più adatti a valutare l'impatto prognostico della broncoscopia terapeutica nei pazienti affetti da NSCLC avanzato con CAO<sup>25</sup>. Nel *trial* sono stati arruolati solo pazienti affetti da NSCLC in stadio IIIB con CAO (definita come occlusione delle vie aeree centrali > 50%) e buon PS, tutti sottoposti a chemioterapia e radioterapia. La popolazione risulta omogenea, sia per stadio che per istologia, e pertanto adatta ad una analisi sulla sopravvivenza. Un altro punto di forza del *trial* è la presenza di un gruppo di controllo, costituito da pazienti affetti da NSCLC in stadio IIIB con CAO, non sottoposti a trattamento di broncoscopia terapeutica ma trattati solo con chemioterapia e radioterapia. Va sottolineato che il *trial* EVERMORE ha escluso pazienti con CAO che necessitassero di trattamento di ricanalizzazione delle vie aeree in emergenza o urgenza. Lo scopo dello studio era confrontare due strategie terapeutiche: il trattamento di ricanalizzazione endoscopica delle vie aeree seguito da chemioterapia e radioterapia indipendentemente dai sintomi del paziente (trattamento integrato), e il trattamento di sola chemioterapia e radioterapia nei pazienti con CAO ma con scarsi o assenti sintomi (trattamento standard). L'*outcome* primario era la sopravvivenza a 1 anno. Sono stati arruolati 100 pazienti (60 nel gruppo del trattamento



**Figura 2.** Curve di sopravvivenza di Kaplan Meier del *trial* EVERMORE. L'analisi prende in considerazione due gruppi di pazienti con NSCLC localmente avanzato e CAO: il gruppo del trattamento integrato (broncoscopia terapeutica + chemioterapia e radioterapia), e il gruppo del trattamento standard (solo chemioterapia e radioterapia). Si noti il vantaggio di sopravvivenza del gruppo di trattamento integrato, che risulta particolarmente evidente nei pazienti con mutazione del gene KRAS.

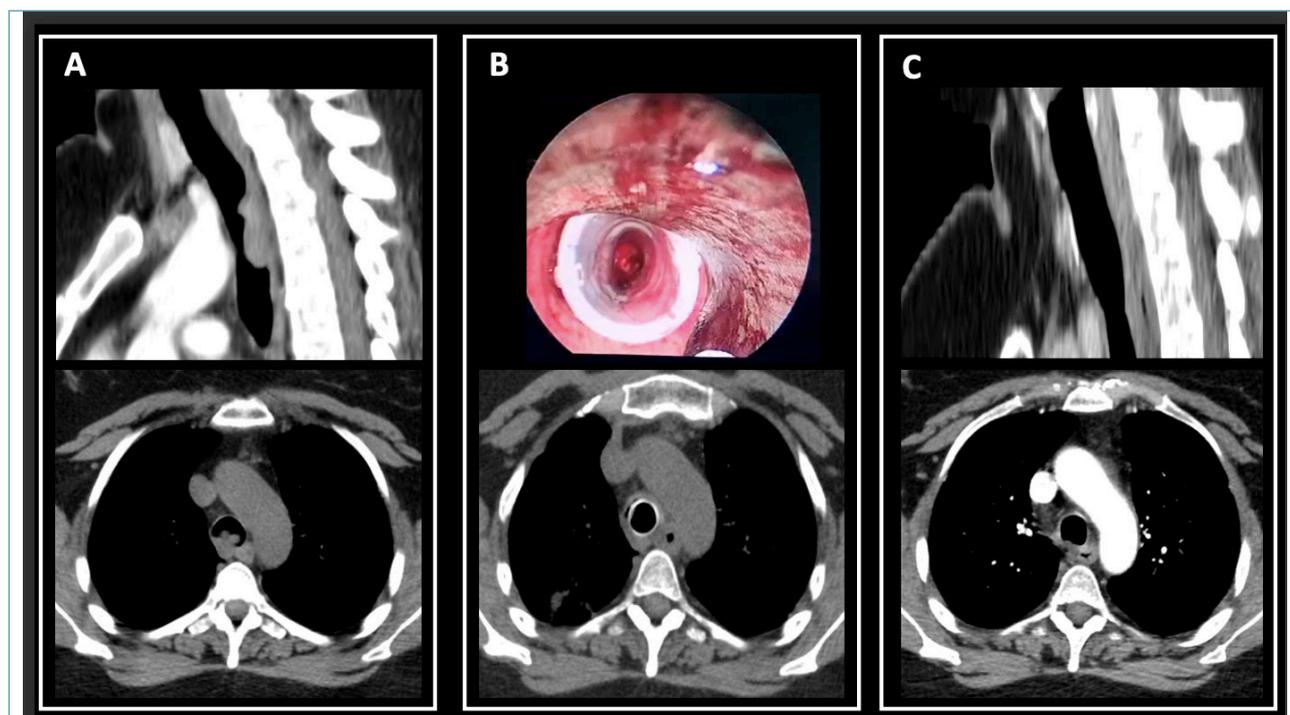
integrato, 40 nel gruppo del trattamento standard). I risultati dello studio hanno evidenziato un significativo vantaggio di sopravvivenza del gruppo del trattamento integrato rispetto al trattamento standard, che era particolarmente evidente nei pazienti con NSCLC con mutazione del gene KRAS (guadagno di sopravvivenza di circa 8 mesi). Questo risultato suggerisce che il trattamento di ricanalizzazione delle vie aeree mediante broncoscopia rigida ha un significativo impatto sulla sopravvivenza dei pazienti affetti da NSCLC localmente avanzato indipendentemente dai sintomi del paziente, mettendo in discussione l'indicazione della broncoscopia terapeutica come intervento puramente palliativo. La Figura 2 illustra le curve di sopravvivenza di Kaplan Meier dello studio EVERMORE. Per quanto riguarda la tecnica di ricanalizzazione, non pare vi siano metodiche da considerare migliori di altre in merito alla ricaduta sulla qualità di vita o sulla prognosi.

Lo SPOC *trial* è il primo studio randomizzato e controllato, che ha analizzato l'efficacia del posizionamento di stent silconico dopo broncoscopia terapeutica nei pazienti affetti da CAO maligna sintomatici, confrontandolo con il solo trattamento endoscopico ma senza posizionamento di protesi. Settantotto pazienti sono stati randomizzati a broncoscopia terapeutica e posizionamento stent, verso la sola broncoscopia terapeutica. I

risultati dello studio suggeriscono che lo stent non è in grado di modificare la qualità di vita e la sopravvivenza, ma tuttavia ha mostrato di ridurre la necessità di ulteriori broncoscopie terapeutiche e la recidiva di CAO ad un *follow-up* di circa 1 anno <sup>26</sup>.

## Ruolo della broncoscopia terapeutica nei carcinomi tracheali primitivi

I tumori primitivi della trachea sono una patologia rara, costituendo circa lo 0,1-0,4% delle patologie neoplastiche maligne. Nell'adulto le neoplasie tracheali sono nel 90% di natura maligna <sup>27</sup>. Nonostante vi siano una moltitudine di istotipi che possono originare dalle strutture della parete tracheale, i due terzi dei tumori primitivi della trachea sono costituiti dal carcinoma adenoidocistico (ACC) e dal carcinoma squamocellulare (SCC). La diffusione ematogena e le metastasi linfonodali mediastiniche e a distanza sono descritte nel 10% dei casi di ACC <sup>28</sup>. Questo istotipo, a differenza dello SCC, non è correlato all'abitudine tabagica, si presenta generalmente nella quarta e quinta decade di vita e non ha predilezione per il sesso. Il trattamento di scelta nel ACC primitivo della trachea è la resezione chirurgica, che può essere limitata dalla estensione locale del



**Figura 3.** La figura illustra un paziente arruolato nello studio INTACT affetto da ACC inoperabile e sottoposto a trattamento integrato di broncoscopia terapeutica seguita da radioterapia ad intento curativo. (A) TAC torace prima del trattamento integrato. (B) Visione endoscopica e TAC torace dopo intervento di resezione endoscopica in broncoscopia rigida e posizionamento di stent tracheale. All'intervento endoscopico è seguita radioterapia ad intento curativo. (C). TAC torace dopo rimozione di stent tracheale a distanza di 3 anni dalla diagnosi.

tumore e dalla infiltrazione delle strutture attigue. Tuttavia, la presenza di metastasi linfonodali e metastasi a distanza non controindicano la soluzione chirurgica, in considerazione dell'andamento indolente delle lesioni neoplastiche extra-toraciche<sup>30</sup>. Considerando la frequente recidiva locale del ACC dopo chirurgia, i dati attualmente a disposizione suggeriscono che la radioterapia adiuvante possa avere un ruolo nel controllo della malattia<sup>31</sup>. I pazienti non candidabili a resezione chirurgica per motivi anatomici (estensione agli organi attigui, tratto di trachea interessato dal tumore) o clinici (comorbidità) sono trattati con la sola radioterapia ad intento radicale, nonostante l'ACC sia considerato un istotipo scarsamente sensibile alla radioterapia e richieda dosi fino a 70Gy per ottenere un controllo locale della malattia<sup>32</sup>. Il ruolo della broncoscopia terapeutica nei tumori primitivi della trachea, e in particolare nel ACC, non è ancora stabilito. Sebbene la ricanalizzazione della trachea mediante intervento endoscopico laser-assistito possa essere presa in considerazione in questi pazienti quando sono presenti sintomi correlati a grave occlusione delle vie aeree, il controllo locale della malattia per via endoscopica, soprattutto nei pazienti affetti da ACC, potrebbe avere un significativo impatto sulla sopravvivenza. Lo studio retrospettivo INTACT ha indagato l'impatto prognostico di un trattamento integrato costituito da broncoscopia terapeutica seguita da radioterapia in una coorte di pazienti affetti da carcinoma tracheale primitivo inoperabile<sup>33</sup>. Nonostante la popolazione analizzata sia limitata, i risultati dello studio mostrano come il trattamento integrato nei pazienti con ACC risulti in un tasso di sopravvivenza a 5 anni dell'80%, e la presenza di metastasi a distanza, di recidiva locale della malattia, non erano associati a peggioramento della prognosi. Bisogna inoltre sottolineare che lo studio INTACT ha arruolato pazienti sottoposti a trattamento integrato che veniva eseguito indipendentemente dalla presenza di sintomi. Questi dati suggeriscono pertanto un ruolo della broncoscopia terapeutica nel trattamento integrato con radioterapia nei pazienti ACC, che non è limitato al solo intento palliativo. La Figura 3 mostra i risultati del trattamento integrato in un paziente affetto da ACC arruolato nello studio INTACT.

## Conclusioni

La broncoscopia terapeutica ha un ruolo decisivo nel trattamento dei pazienti affetti da CAO neoplastica. Nonostante i dati di letteratura siano ancora basati soprattutto su *trial* retrospettivi, gravati da numerosi *bias*, i risultati a disposizione suggeriscono un ruolo prognostico importante del trattamento broncoscopico, soprattutto nei pazienti affetti da NSCLC localmente

avanzato e da ACC. In questa categoria di pazienti, un trattamento endoscopico precoce, prima dello sviluppo di sintomi significativi, potrebbe essere auspicabile. Saranno, tuttavia, necessari ulteriori studi prospettici per stabilire definitivamente se l'approccio interventistico precoce sia preferibile all'approccio palliativo nei pazienti affetti da CAO.

## Bibliografia

- Dumon JF, Shapshay S, Bourcereau J, et al. Principles for safety in application of neodymium-YAG laser in bronchology. *Chest* 1984;86:163-168. <https://doi.org/10.1378/chest.86.2.163>
- Dumon JF. A dedicated tracheobronchial stent. *Chest* 1990;97:328-332. <https://doi.org/10.1378/chest.97.2.328>
- Murgu SD, Egressy K, Laxmanan B, et al. Central airway obstruction: benign strictures, tracheobronchomalacia, and malignancy-related obstruction. *Chest* 2016;150:426-441. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2016.02.001>
- Ernst A, Feller-Kopman D, Becker HD, Mehta AC. Central airway obstruction. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;169:1278-1297. <https://doi.org/10.1164/rccm.200210-1181SO>
- Marchioni A, Lasagni A, Busca A, et al. Endobronchial metastasis: an epidemiologic and clinicopathologic study of 174 consecutive cases. *Lung Cancer* 2014;84:222-228. <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2014.03.005>
- Mudambi L, Miller R, Eapen GA. Malignant central airway obstruction. *J Thorac Dis* 2017;9(Suppl 10):S1087-S1110. <https://doi.org/10.21037/jtd.2017.07.27>
- Daneshvar C, Falconer WE, Ahmed M, et al. Prevalence and outcome of central airway obstruction in patients with lung cancer. *BMJ Open Respir Res* 2019;6:e000429. <https://doi.org/10.1136/bmjresp-2019-000429>
- Rozman A, Grabczak EM, George V, et al. Interventional bronchoscopy in lung cancer treatment. *Breathe (Sheff)* 2024;20:230201. <https://doi.org/10.1183/20734735.0201-2023>
- Dutau H, Guibert N. Therapeutic bronchoscopy in malignant central airway obstruction: is technical success always clinically relevant? *J Thorac Dis* 2022;14:794-796. <https://doi.org/10.21037/jtd-22-52>
- Lin EL, Bock JM, Zdanski CJ, et al. Relationship between degree of obstruction and airflow limitation in subglottic stenosis. *Laryngoscope* 2018;128:1551-1157. <https://doi.org/10.1002/lary.27006>
- Brouns M, Jayaraju ST, Lacor C, et al. Tracheal stenosis: a flow dynamics study. *J Appl Physiol* (1985) 2007;102:1178-1184. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.01063.2006>
- Hollingsworth HM. Wheezing and stridor. *Clin Chest Med* 1987;8:231-240.
- Ho ATN, Shah A, Sagar AES. Review of the clinical outcomes of therapeutic bronchoscopy for central airway obstruction. *Mediastinum* 2023;7:17. <https://doi.org/10.21037/med-22-39>
- Mahmood K, Frazer-Green L, Gonzalez AV, et al. Management of central airway obstruction: an American College of Chest Physicians clinical practice guideline. *Chest* 2024;S0012-3692(24)04614-2. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2024.06.3804>

- <sup>15</sup> Ost DE, Ernst A, Grosu HB, et al.; AQUiRE Bronchoscopy Registry. Therapeutic bronchoscopy for malignant central airway obstruction: success rates and impact on dyspnea and quality of life. *Chest* 2015;147:1282-1298. <https://doi.org/10.1378/chest.14-1526>
- <sup>16</sup> Ong P, Grosu HB, Debiante L, et al. Long-term quality-adjusted survival following therapeutic bronchoscopy for malignant central airway obstruction. *Thorax* 2019;74:141-156. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2018-211521>
- <sup>17</sup> Murgu S, Langer S, Colt H. Bronchoscopic intervention obviates the need for continued mechanical ventilation in patients with airway obstruction and respiratory failure from inoperable non-small-cell lung cancer. *Respiration* 2012;84:55-61. <https://doi.org/10.1159/000339316>
- <sup>18</sup> Giovacchini CX, Kessler ER, Merrick CM, et al. Clinical and radiographic predictors of successful therapeutic bronchoscopy for the relief of malignant central airway obstruction. *BMC Pulm Med* 2019;19:219. <https://doi.org/10.1186/s12890-019-0987-3>
- <sup>19</sup> Amjadi K, Voduc N, Cruysberghs Y, et al. Impact of interventional bronchoscopy on quality of life in malignant airway obstruction. *Respiration* 2008;76:421-428. <https://doi.org/10.1159/000152832>
- <sup>20</sup> Oviatt PL, Stather DR, Michaud G, et al. Exercise capacity, lung function, and quality of life after interventional bronchoscopy. *J Thorac Oncol* 2011;6:38-42. <https://doi.org/10.1097/JTO.0b013e3181f8a298>
- <sup>21</sup> Bashour SI, Lazarus DR. Therapeutic bronchoscopy for malignant central airway obstruction: impact on quality of life and risk-benefit analysis. *Curr Opin Pulm Med* 2022;28:288-293. <https://doi.org/10.1097/MCP.0000000000000883>
- <sup>22</sup> Chhajed PN, Baty F, Pless M, et al. Outcome of treated advanced non-small cell lung cancer with and without central airway obstruction. *Chest* 2006;130:1803-1807. <https://doi.org/10.1378/chest.130.6.1803>
- <sup>23</sup> Stratakos G, Gerovasili V, Dimitropoulos C, et al. Survival and quality of life benefit after endoscopic management of malignant central airway obstruction. *J Cancer* 2016;7:794-802. <https://doi.org/10.7150/jca.15097>
- <sup>24</sup> Macha HN, Becker KO, Kemmer HP. Pattern of failure and survival in endobronchial laser resection. A matched pair study. *Chest* 1994;105:1668-1672. <https://doi.org/10.1378/chest.105.6.1668>
- <sup>25</sup> Marchioni A, Andrisani D, Tonelli R, et al.; EVERMORE Study group. Integrated interventional bronchoscopy in the treatment of locally advanced non-small lung cancer with central Malignant airway Obstructions: a multicentric RETrospective study (EVERMORE). *Lung Cancer* 2020;148:40-47. <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2020.07.032>
- <sup>26</sup> Dutau H, Di Palma F, Thibout Y, et al.; SPOC Investigators. Impact of silicone stent placement in symptomatic airway obstruction due to non-small cell lung cancer - A French multicenter randomized controlled study: the SPOC trial. *Respiration* 2020;99:344-352. <https://doi.org/10.1159/000506601>
- <sup>27</sup> Macchiarini P. Primary tracheal tumours. *Lancet Oncol* 2006;7:83-91. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(05\)70541-6](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(05)70541-6)
- <sup>28</sup> Calzada AP, Miller M, Lai CK, et al. Adenoid cystic carcinoma of the airway: a 30-year review at one institution. *Am J Otolaryngol* 2012;33:226-231. <https://doi.org/10.1016/j.amjoto.2011.07.003>
- <sup>29</sup> Marchioni A, Tonelli R, Samarelli AV, et al. Molecular biology and therapeutic targets of primitive tracheal tumors: focus on tumors derived by salivary glands and squamous cell carcinoma. *Int J Mol Sci* 2023;24:11370. <https://doi.org/10.3390/ijms241411370>
- <sup>30</sup> Suzuki T. What is the best management strategy for adenoid cystic carcinoma of the trachea? *Ann Thorac Cardiovasc Surg* 2011;17:535-538. <https://doi.org/10.5761/atcs.ed.11.01823>
- <sup>31</sup> Maziak DE, Todd TR, Keshavjee SH, et al. Adenoid cystic carcinoma of the airway: thirty-two-year experience. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996;112:1522-1531; discussion 1531-1532. [https://doi.org/10.1016/S0022-5223\(96\)70011-9](https://doi.org/10.1016/S0022-5223(96)70011-9)
- <sup>32</sup> Piórek A, Płuzański A, Knetki-Wróblewska M, et al. Tracheal tumors: clinical practice guidelines for palliative treatment and follow-up. *Oncol Rev* 2024;18:1451247. <https://doi.org/10.3389/or.2024.1451247>
- <sup>33</sup> Marchioni A, Manicardi L, Tonelli R, et al. Integrated endoscopic treatment of primitive unresectable tracheal tumor: the INTACT retrospective cohort study. *J Thorac Dis* 2024;16:2811-2821. <https://doi.org/10.21037/jtd-23-738>