

Artigo original

Braquiterapia endobrônquica com alta taxa de dose no tratamento paliativo do câncer do pulmão

High-dose-rate endobronchial brachytherapy for palliative treatment of lung cancer

Mauro Zamboni¹, Edson T. Cunha², Rachele Z. Grazziotin²

RESUMO

Tumores localmente avançados como forma de apresentação inicial dos tumores localizados na árvore traqueobrônquica não são um fenômeno raro. Os sintomas resultantes dessas lesões são comuns de câncer do pulmão e têm um impacto negativo significativo na qualidade de vida dos pacientes portadores de neoplasias pulmonares. As opções terapêuticas são múltiplas, sendo no entanto dependentes de variáveis, como a terapêutica inicial utilizada, o local da recorrência, a sintomatologia e as condições clínicas dos pacientes. Os objetivos principais foram demonstrar as principais vantagens terapêuticas da braquiterapia endobrônquica com alta taxa de dose em tumores da árvore respiratória. No período de 1998 a 2009, 42 pacientes com neoplasia pulmonar foram tratados paliativamente com braquiterapia endobrônquica com alta taxa de dose, com um total de 110 inserções, no Instituto Nacional de Câncer, Rio de Janeiro. A regressão endoscópica completa do tumor foi observada em 75% dos pacientes. A regressão tumoral teve relação direta com a melhora dos sintomas, especialmente da dispnéia. A sobrevida global foi de 56%, em 15 meses de acompanhamento. Não houve nenhum caso de hemoptise volumosa ou fatal, fístulas ou abscessos. Desse modo, concluímos que a braquiterapia endobrônquica com alta taxa de dose, é um excelente método com tratamento paliativo para os pacientes portadores de neoplasias pulmonares obstrutivas.

Descritores: Braquiterapia; Neoplasias pulmonares; Assistência Paliativa; Iridio.

ABSTRACT

Locally advanced tumors as the initial form of presentation of tumors in the tracheobronchial tree are not a rare event. Symptoms resulting from these tumors are common in lung cancer and have a significant negative impact on quality of life of patients with lung cancer. The therapeutic options are manifold, but being dependent on variables such as the initial therapy used, the site of recurrence, the symptoms and the clinical condition of patients. The main objectives were to demonstrate the main advantages of brachytherapy treatment with high dose rate in tumors of the respiratory tree. In the period 1998-2009, 42 patients with lung cancer were treated with brachytherapy palliatively with high dose rate, with a total of 110 insertions, at the National Cancer Institute, Rio de Janeiro. The endoscopic complete tumor regression was observed in 75% of patients. The tumor regression was directly related to improvement of symptoms, especially dyspnea. Overall survival was 56% in 15 months monitoring. There were no cases of massive or fatal hemoptysis, fistulae or abscess. Thus, we conclude that brachytherapy with high dose rate, is an excellent method to palliative treatment for patients with obstructive lung cancers.

Keywords: Brachytherapy; Lung Neoplasms; Palliative Care; Iridium.

1. Grupo de Oncologia Torácica do Instituto Nacional de Câncer/Ministério da Saúde, INCA/MS, Rio de Janeiro (RJ), Brasil.

2. Hospital do Câncer I/Instituto Nacional de Câncer/Ministério da Saúde, HCI/INCA/MS, Rio de Janeiro (RJ), Brasil.

Não há qualquer conflito de interesse entre os autores.

Endereço para correspondência: Mauro Zamboni. Rua Sorocaba 464/302. CEP 22271-110. Botafogo – Rio de Janeiro (RJ). Tel/Fax – (21) 2537-5562
E-mail: mauro.zamboni@gmail.com.

INTRODUÇÃO

Braquiterapia (derivado do grego *brachys*, que significa "curto") é uma forma de tratamento por meio de irradiações com fontes radioativas encapsuladas posicionadas dentro ou muito perto do tumor. A braquiterapia endobrônquica é mais utilizada no tratamento dos pacientes portadores de carcinoma broncogênico.

O câncer do pulmão é a principal causa de morte por neoplasia entre os homens e as mulheres nos Estados Unidos; dos mais de 220.000 casos diagnosticados anualmente, 80% morrerão por causa dele (1,2). Menos de 25% dos pacientes com carcinoma brônquico são candidatos à cirurgia no momento do diagnóstico (3) e 75% são portadores de carcinoma pulmonar de células não pequenas (CPCNP) que respondem mal ao tratamento com quimioterapia. Portanto, a radioterapia é uma modalidade terapêutica indicada para um grande número de pacientes portadores de câncer do pulmão.

Na maioria dos pacientes com CPCNP, o tumor está localizado nas porções centrais da árvore traqueobrônquica (4), frequentemente causando atelectasia, hemoptise ou pneumonia pós-obstrutiva. A radioterapia externa é o tratamento padrão estabelecido para esses pacientes, mas ela só é capaz de reverter a atelectasia em 21% dos pacientes (5,6). Além do mais, a recorrência tumoral após a radioterapia externa é comum e acontece em até 50% dos pacientes (7). Nesses casos, novo tratamento com a radioterapia externa raramente é possível, devido à tolerância limitada dos tecidos normais a nova dose de irradiação (8).

Atualmente, vários métodos estão disponíveis e podem ser utilizados isoladamente ou em associação, com ou sem a radioterapia externa, para o tratamento dos tumores endobrônquicos (9). São eles: ressecção broncoscópica do tumor, eletrocautério, criocirurgia, laser, próteses endobrônquicas e braquiterapia endobrônquica.

HISTÓRIA

O primeiro caso bem sucedido de braquiterapia endobrônquica foi descrito por Yankauer (10), em 1922, para o alívio da obstrução brônquica causada por um tumor do pulmão. Ele introduziu cápsulas com radônio através do broncoscópio rígido posicionando-as junto ao tumor, onde permaneceram por 4-6 horas. Em 1929, Kernan e Cracovaner (11) descreveram a inserção de agulhas com rádio associada ao eletrocautério, através do broncoscópio rígido, para a remoção de um tumor maligno localizado no brônquio principal esquerdo e que causava atelectasia do pulmão esquerdo. Posteriormente, novos casos foram descritos por Pancoast HK (12), Kernan (13), Ormerod (14) e Pool (15). Entretanto, essa técnica foi abandonada durante muitos anos devido à ausência

de uma fonte segura de radiação, à necessidade da broncoscopia rígida ou da toracotomia sob anestesia geral para a implantação dos cateteres e ao risco de exposição à radiação pela equipe médica.

O ressurgimento da técnica, nos anos 1980, deveu-se particularmente ao advento da fibrobroncoscopia, ao advento da ressecção endobrônquica com o laser e à introdução do irídio-192 como fonte radioativa. A fibrobroncoscopia permitiu a inserção de cateteres de menores diâmetros, utilizando somente a sedação intravenosa e a anestesia tópica (16). A ressecção endoscópica com laser permitiu a rápida recanalização da árvore brônquica ocluída pelo tumor, facilitando a inserção dos cateteres para irradiação. Atualmente, isso pode ser também conseguido através da ressecção com eletrocautério, através da criocautério e também com a ajuda da dilatação com balão (17). Diversos nucleotídeos foram utilizados como fonte para a braquiterapia endobrônquica: cobalto-60, radônio-222, cério-137, ouro-198, iodo-125 e paládio-103; no entanto, o irídio-192 tornou-se o radionuclídeo de eleição devido a sua alta potência e pela facilidade de manuseio. Todos esses avanços tornaram a braquiterapia endobrônquica mais fácil, conveniente e segura para a equipe médica. Atualmente ela é realizada sob anestesia tópica e sedação consciente, com o fibrobroncoscópio e em regime ambulatorial. O primeiro procedimento realizado dessa maneira foi feito por Mendiondo, em 1983 (18). As doses utilizadas para a braquiterapia dependem da fonte radioativa e foram descritas como baixa taxa de dose (até 1 Gy/h no ponto de referência); taxa intermediária (de 2 a 10 Gy/h) e alta taxa de dose (> 10 Gy/h).

INDICAÇÕES

A principal indicação da braquiterapia endobrônquica é para o tratamento paliativo de dispneia, pneumonia obstrutiva ou atelectasia, tosse e hemoptise secundárias ao crescimento tumoral, endotraqueal ou endobrônquico, mais comumente de um tumor primário do pulmão e ocasionalmente de uma lesão metastática.

As principais indicações para a braquiterapia endobrônquica são (19):

- CPCNP ou carcinoma metastático
- neoplasia confirmada pela cito ou histopatologia
- paciente não elegível ou cuja doença falhou aos tratamentos potencialmente curativos
- pacientes com sintomas causados por lesão ou lesões endobrônquicas malignas: dispneia, tosse intratável, pneumonite obstrutiva, hemoptise
- após redução do tumor por laser, eletrocautério ou criocirurgia
- lesão tumoral localizada em um sítio possível de se posicionar os cateteres para a irradiação

Recomendações da Sociedade Americana de Braquiterapia para Braquiterapia Endobrônquica (20):

- a) São candidatos à braquiterapia os pacientes com significativo componente tumoral endobrônquico, causando os seguintes sintomas: dispnéia, hemoptise, tosse persistente e sinais de pneumonia pós-obstrutiva.
- b) Pacientes com tumores extrínsecos na árvore brônquica não são candidatos à braquiterapia.
- c) O cateter de tratamento deve ultrapassar totalmente o tumor.
- d) São candidatos à braquiterapia os pacientes que, devido à má função pulmonar, não são candidatos a cirurgia ou radioterapia externa.
- e) São candidatos à braquiterapia os pacientes com radioterapia prévia com dose total que contraindique novo curso de radioterapia.
- f) São candidatos à braquiterapia os pacientes com expectativa de sobrevida > 3 meses.

Os candidatos potenciais para esse tipo de tratamento são os pacientes com carcinoma primário do pulmão irresssecável ou com carcinoma metastático para a via respiratória. As lesões a serem tratadas devem ser visíveis pela broncoscopia e localizadas na traquéia, nos brônquios principais ou brônquios lobares. O objetivo principal da braquiterapia é a palição dos sintomas causados pela obstrução brônquica da árvore brônquica. Entretanto, ela pode ser utilizada concomitantemente à radioterapia externa convencional para o tratamento radical do CPCNP (21). Pode ser utilizada também em pacientes submetidos a ressecção cirúrgica que apresentem as margens cirúrgicas da ressecção positivas para malignidade (22,23).

CONTRAINDICAÇÕES

São poucas as contraindicações para a braquiterapia endobrônquica: obstrução da árvore respiratória por lesões extrabrônquicas, lesões periféricas, fístulas da árvore respiratória, pacientes com neoplasia não confirmada e pacientes assintomáticos, excluindo-se os casos cujo tratamento tenha a intenção radical (19).

TÉCNICA

Sob anestesia tópica da narina, sedação consciente e bloqueio do nervo laríngeo superior bilateral, realizamos a fibrobroncoscopia transnasal, com o objetivo de avaliar a lesão tumoral e planejar a introdução do cateter para braquiterapia. O procedimento é realizado em regime ambulatorial, na própria sala de braquiterapia, uma vez que a mobilização do paciente facilmente desloca o cateter de sua posição ideal (24-26).

Introduzimos, através do canal de trabalho do fibrobroncoscópio, o cateter através do qual irá a fonte radioativa. Esse cateter tem sua extremidade proximal aberta, para permitir a passagem da fonte radioativa, e a extremidade distal fechada, para prevenir

a contaminação da fonte radioativa pelas secreções brônquicas e a passagem accidental da cápsula radioativa além de sua extremidade distal para as vias aéreas inferiores. O cateter é posicionado com o auxílio de um guia metálico. A extremidade distal do cateter deve ser posicionada 2 cm além da lesão tumoral. O guia metálico é então retirado. O fibrobroncoscópio é retirado lentamente, o cateter sendo mantido no lugar pelo auxiliar do procedimento. O cateter é mantido na posição, seguro junto à narina do paciente, enquanto o fibrobroncoscópio é reintroduzido junto ao cateter através da via aérea para assegurar que o cateter não tenha se deslocado durante a retirada do fibrobroncoscópio. Uma vez confirmada a posição da extremidade distal do cateter, ele é fixado com fita adesiva no nariz do paciente. Depois de confirmada a correta posição do cateter, e de ele ter sido fixado, introduzimos por ele o fio flexível com as diversas marcações radiográficas que correspondem aos pontos de irradiação (Figura 1). Realiza-se uma radiografia de tórax posteroanterior (PA) e uma radiografia de tórax em perfil, com o paciente deitado. Assim, avaliamos novamente a posição do cateter e planejamos a dose a ser administrada (Figura 2). Identificam-se os pontos de parada da fonte radioativa e o número de paradas, de tal maneira que toda a extensão da lesão a ser tratada esteja coberta com as respectivas margens de segurança (27,28). A separação entre os pontos de parada é de 1 cm. O planejamento terapêutico computadorizado é programado (Figura 3). Utilizamos uma unidade remota (microSelectron; Nucletron B.V., Veenendaal, The Netherlands), tendo o irídio-192 como fonte, com uma atividade nominal de 370 GBq por semente (Figura 4). Nosso protocolo de tratamento objetiva uma dose de 7,5 Gy, calculado a 1 cm de rádio do cateter – uma aplicação a cada 2 semanas, totalizando 3 aplicações. O tempo de cada tratamento é menor do que 15 minutos (28-30). Após o término da aplicação, o cateter é retirado manualmente e o paciente recebe alta hospitalar (Figura 5).

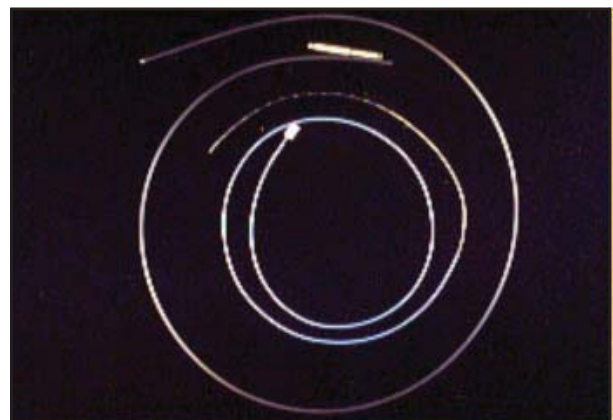


Figura 1 - Cateter de plástico, fio com as marcações radiográficas e conector do fio com a unidade remota de emissão radioativa.

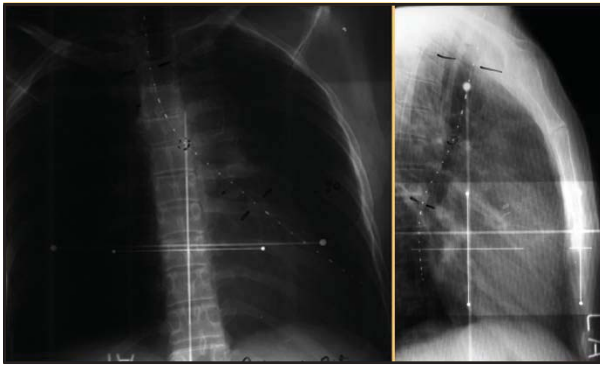


Figura 2 - Fio com as marcações radiográficas posicionado, em radiografia de tórax posteroanterior (A) e radiografia de tórax em perfil (B). Os pontos entre as barras negras correspondem ao segmento que será irradiado.

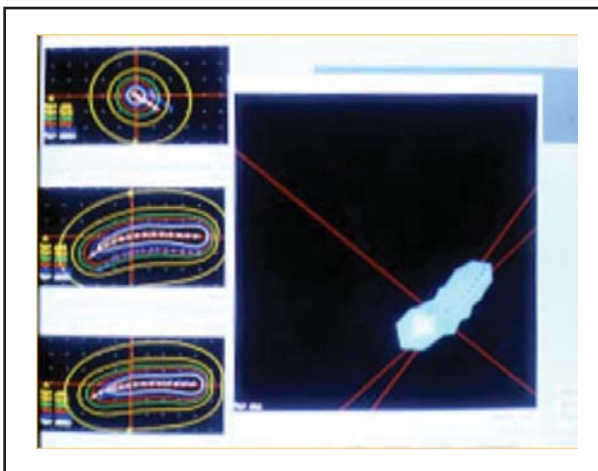


Figura 3 - Curvas de isodoses. As doses são maiores junto ao tumor e menores progressivamente à medida que dele se afastam.

EXPERIÊNCIA DO INSTITUTO NACIONAL DE CâNCER

No período de 1998 a 2009, 42 pacientes com neoplasia pulmonar foram tratados paliativamente com braquiterapia endobrônquica com alta taxa de dose, com um total de 110 inserções, no Instituto Nacional de Câncer, Rio de Janeiro. No protocolo utilizado, a fonte radioativa foi o irídio-192, na dose de 7,5 Gy por aplicação, com 3 aplicações a cada 15 dias. Foram tratados 34 (81%) homens e 8 (19%) mulheres, com idade que variou de 28 a 72 anos (mediana de 57,5 anos). Todos os pacientes foram submetidos previamente a radioterapia externa, com uma dose mediana de 45 Gy (variando de 20 a 75 Gy) e 5 pacientes (13%) receberam também quimioterapia. O carcinoma epidermoide foi o tipo histológico mais frequente, presente em 29 (69%) pacientes: 6 recidivas em coto brônquico, 6 tumores do pulmão com invasão traqueal, 6 recidivas tumorais, 6 tumores do pulmão esquerdo e 5 tumores do pulmão direito. O adenocarcinoma foi o tipo histológico em 11 (25%) pacientes. Um (2%) paciente teve um carcinoma epidermoide como segundo tumor primário da traqueia (paciente com prévio carcinoma epidermoide da laringe). Um (2%) paciente teve um

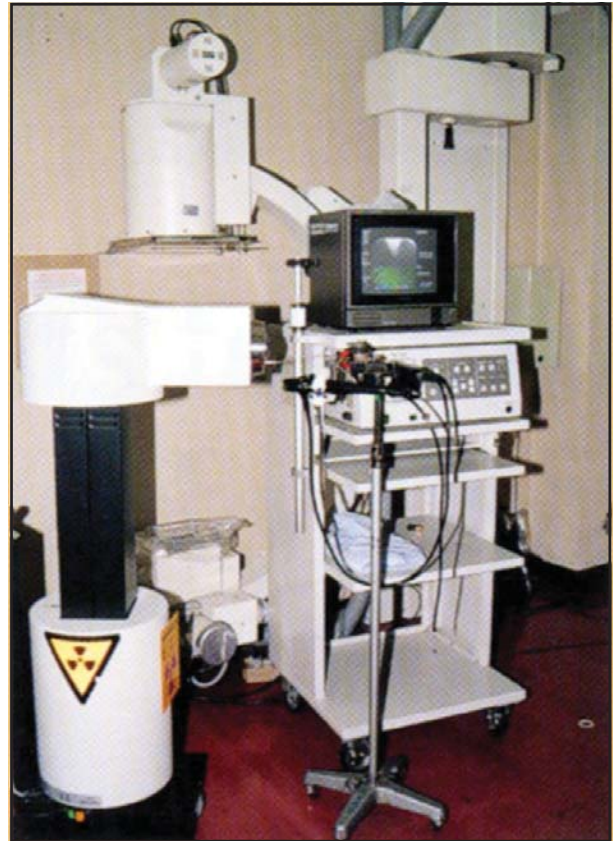


Figura 4 - Aparelho para braquiterapia endobrônquica com alta taxa de dose (Nucletron).



Figura 5 - Homem de 68 anos, fumante, com carcinoma epidermoide ocluindo totalmente a luz do brônquio principal direito. Inelegível para tratamento cirúrgico. À esquerda, imagem antes da primeira aplicação da braquiterapia endobrônquica com alta taxa de dose. À direita, exame de controle 40 dias após a 3ª dose da braquiterapia.

carcinoma adenoide cístico da traqueia com extensão para ambos os brônquios principais. Todos os pacientes foram submetidos a fibrobroncoscopia, sob anestesia tópica e sedação consciente. Todos os pacientes receberam radioterapia externa, com dose mediana de 45 Gy (variando de 20 Gy a 75 Gy) e 5 (13%) pacientes receberam associação de quimio e radioterapia. Trinta e dois (75%) pacientes foram submetidos a 3 sessões de 7,5 Gy de braquiterapia endobrônquica com alta taxa de dose, com intervalo de duas semanas entre elas. Oito (19%) pacientes receberam duas aplicações de 7,5 Gy. Dois (6%) pacientes receberam somente uma dose de 7,5 Gy. A regressão endoscó-

pica completa do tumor foi observada em 32 (75%) pacientes, e a resposta parcial (> 30%) foi observada em 10 (25%) pacientes. A regressão do tumor teve relação direta com a melhora dos sintomas dos pacientes, especialmente da dispnéia. A sobrevida global foi de 56%, em 15 meses de acompanhamento. De acordo com os critérios de morbidade aguda do *Radiation Therapy Oncology Group* (Grupo de Radioterapia e Oncologia), a toxicidade grau I ocorreu em 11 (25%) pacientes. Não houve nenhum caso de hemoptise volumosa ou fatal, fístulas ou abscessos.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Um dos desafios para se estender os tratamentos multimodalidades para a população de pacientes elegíveis é a disponibilidade limitada de acesso dessa população aos diferentes tipos de tratamentos especializados como o laser, o plasma de argônio e as órteses. Entretanto, com o incremento das indicações e o

crescente aumento das evidências sobre a eficácia dessas técnicas, elas provavelmente estarão cada dia mais disponíveis, bem como o estarão os hospitais especializados. Atualmente, a braquiterapia endobrônquica com alta taxa de dose é provavelmente a modalidade terapêutica mais utilizada, seguida pelo plasma de argônio, pelas órteses e pelo laser.

A braquiterapia é uma ferramenta eficaz para o tratamento paliativo das obstruções causadas por tumores endobrônquicos. Os candidatos a essa modalidade terapêutica devem ser portadores de doença endobrônquica inoperável que produza sintomas, além de apresentarem um coagulograma normal. Os pacientes que se beneficiam apresentam uma melhor sobrevida e especialmente uma melhor qualidade de vida pelo controle dos sintomas. Devemos ter em mente que o tratamento multimodal é o melhor para esses pacientes, principalmente no que diz respeito ao controle dos sintomas.

REFERÊNCIAS:

1. Zamboni M. Epidemiologia do Câncer do Pulmão. In: Cancer do Pulmão. Ed. Mauro Zamboni e Walter Roriz de Carvalho. São Paulo: Editora Atheneu, 2005. P. 1-7.
2. Jemal A, Siegel R, Xu J, Ward E. Cancer Statistics 2010. *CA Cancer J Clin* 2010; 60:277-300.
3. Shields TW: surgical therapy for carcinoma of the lung. *Clin Chest Me* 1982; 3:369-87.
4. Gelb AF, Epstein JD. Laser in treatment of lung cancer. *Chest* 1984;86:662-6.
5. Slawson RG, Scott RM. Radiation therapy in bronchogenic carcinoma. *Radiology* 1979; 132:175-6.
6. Chetty KG, Moran EM, Sassoon CSH, Viravathana T, Light RW. Effect of radiation therapy on bronchial obstruction due to bronchogenic carcinoma. *1988;95:582-4.*
7. Perez CA, Santley K, Gruncy G, Hanson W, Rubin P, Kramer S, Brady LW, Marks JE, Perez-Tamayo R, Brown GS, Concannon JP, Rotman M. Impact of irradiation technique and tumor extent in tumor control and survival of patients with unresectable non-small cell carcinoma of the lung: Report by the Radiation Therapy Oncology Group. *Cancer* 1982;50:1091-8.
8. Sullivan FJ. Radiation biology of lung cancer. In: Pass HI, Mitchell JB, Johnson DH, et al (eds): *Lung Cancer: Principles and Practice*. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1966:219-49.
9. Mehta MP. Endobronchial radiotherapy for lung cancer. In: Pass HI, Mitchell JB, Johnson DH, et al (eds): *Lung Cancer: Principles and Practice*. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1966:741-50.
10. Yankauer S. Lung tumor treated bronchoscopically. *NY Med J* 1922;115:741-2.
11. Kernan JD, Cracovaner AJ. Carcinoma of the lung. *Arch Surg* 1929;18:315-21.
12. Pancoast HK. Superior pulmonary sulcus tumor. Tumor characterized by pain, Horner's syndrome, destruction of bone and atrophy of hand muscles. *JAMA* 1932;99:1391-6.
13. Kernan JD. Carcinoma of the lung and bronchus: Treatment with radon implantations and diathermy. *Arch Otolaryngol* 1933;17:457-75.
14. Ormerod FC. Some notes on the treatment of carcinoma of the bronchus. *J Laryngol Otol* 1941;56:1-10.
15. Pool JL. Bronchoscopy in the treatment of lung cancer. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1961;70:1172-78.
16. Mehta MP, Speiser BL, Macha HN. High dose brachytherapy for lung cancer. In: Nag S (ed) *High Dose Rate Brachytherapy: A Textbook*. Armonk, NY: Futura Publishing; 1994; 295-319.
17. Ramser ER, Beamis JF Jr. Laser bronchoscopy. *Clin Chest Med* 1995; 16:415-426.
18. Mendiondo OA, Dillon M, Beach JL. Endobronchial irradiation in the treatment of recurrent non-small cell bronchogenic carcinoma. *J Ky Med Assoc* 1983; 81:287-90.
19. Kress WS. Overview of endobronchial brachytherapy. In: Martinez AA, Orton CG, Mould RF (eds): *Brachytherapy: HDR and LDR*. Columbia, MD: Nucletron Corp; 1990:3-9.
20. Nag S. Brachytherapy for carcinoma of the lung. *Oncology*. 2001; 15:371-81.
21. Sutedja G, Baris G, van Zandwijk N, Postmus PE. High-dose rate brachytherapy has a curative potential in patients with intraluminal squamous cell lung cancer. *Respiration* 1994;61:167-8.
22. Aye RW, Mate TP, Anderson HN, Johnson LP, Hill L. Extending the limits of lung cancer resection. *Am J Surg* 1993;165:572-6.
23. Sutedja G, Baris G, Zoetmulder F, van Zandwijk N. High-dose rate brachytherapy improves resectability in squamous cell lung cancer. *Chest* 1992; 102:308-398.
24. Gejerman G, Mullokandov EA, Bagiella E, et al. Endobronchial brachytherapy and external-beam radiotherapy in patients with endobronchial obstruction and extrabronchial extension. *Brachytherapy*. 2002;1(4):204-10.
25. Escobar-Sancristan JA, Granda-Orive JJ, Gutierrez Jimenez T, et al. Endoscopic brachytherapy in the treatment of malignant lung tumors. *Eur Respir J*. 2004;24:348-52.
26. Celebioglu B, Gurkan OU, Erdogan S, et al. High dose rate endobronchial brachytherapy effectively palliate

- symptoms due to inoperable lung cancer. *Jpn J Clin Oncol*. 2002;32: 443-8.
27. Taulelle M, Chauvet B, Vincent P, et al. High dose rate endobronchial brachytherapy: Results and complications in 189 patients. *Eur Respir J*. 1998;11:162-8.
28. Kotsianos D, Bach D, Gamarra F, et al. High-dose-rate brachytherapy: Dose escalation in three-dimensional miniorgans of the human bronchial wall. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2000;46:1267-73.
29. Langendijk J, Tjwa M, de Jong J, et al. Massive haemoptysis after radiotherapy in inoperable non-small cell lung carcinoma: Is endobronchial brachytherapy really a risk factor? *Radiother Oncol*. 1998;49:175-83.
30. Muto P, Ravo V, Panelli G. High-dose rate brachytherapy of bronchial cancer: Treatment optimization using three schemes of therapy. *Oncologist*. 2000;5:209-14.