

**BRAQUITERAPIA DE ALTA TAXA DE DOSE NO
TRATAMENTO DE NEOPLASIAS MALIGNAS
ENDOTRAQUEAIS E ENDOBRÔNQUICAS**

RICARDO CESAR FOGAROLI

**Dissertação apresentada à Fundação Antônio Prudente
para a obtenção do título de Mestre em Ciências**

Área de concentração: Oncologia

**Orientador:
Dr. João Victor Salvajoli**

**São Paulo
2003**

**EXEMPLAR
ESPECIAL**

FUNDAÇÃO ANTONIO
PRUDENTE
BIBLIOTECA

FICHA CATALOGRÁFICA

Preparada pela Biblioteca do Centro de Tratamento e Pesquisa
Hospital do Câncer A. C. Camargo

Fogaroli, Ricardo Cesar

**braquiterapia de alta taxa de dose no tratamento de
neoplasias malignas endotraqueais e endobrônquicas**

/ Ricardo Cesar Fogaroli –

São Paulo, 2003.

110p.

Dissertação(mestrado)-Fundação Antônio Prudente.

Curso de Pós-Graduação em Ciências-Área de concentração:
Oncologia.

Orientador: João Victor Salvajoli.

Descritores: 1. CANCER DO PULMÃO/radioterapia. 2.
BRAQUITERAPIA. 3. METASTASE. 4. NEOPLASIAS BRONQUICAS.

AGRADECIMENTOS

Dr. João Victor Salvajoli, pela amizade, orientações e por toda a sua valiosa contribuição na minha formação em Radioterapia;

Dr. Miguel Abrão Miziara Filho, pela amizade e colaboração durante todo o período da pós-graduação;

Prof. Dr. Seije Nakakubo, pela construção dos cateteres especiais para traquéia;

Dra. Heloísa de Andrade de Carvalho, Dr. Riad Naim Younes, Dr. Sérgio Carlos Barros Esteves, Dr. Robson Ferrigno, Dr. Paulo Eduardo Ribeiro dos Santos Novaes, pelas críticas e sugestões que muito contribuíram na elaboração desta dissertação;

Físicos Gisela Menegussi e Edílson Lopes Pelosi, pela colaboração na formatação do texto;

Aos médicos, físicos e técnicos, do Departamento de Radioterapia do Hospital do Câncer A. C. Camargo da Fundação Antonio Prudente;

Aos médicos, físicos e técnicos, do Departamento de Radioterapia do Instituto do Câncer Arnaldo Vieira de Carvalho;

RESUMO

Fogaroli RC. **Braquiterapia de alta taxa de dose no tratamento de neoplasias malignas endotraqueais e endobrônquicas**. São Paulo; 2003. [Dissertação de Mestrado-Fundação Antonio Prudente].

Trinta e um pacientes com tumores de localização endotraqueal ou endobrônquica receberam tratamento com braquiterapia de alta taxa de dose (BATD) entre 1993 e 2002. As indicações clínicas para o tratamento foram: **Grupo 1**: (19 pacientes); tratamento de tumores primários de pulmão e traquéia, recidivados ou persistentes após um primeiro tratamento; **Grupo 2**: (12 pacientes); tratamento de lesões metástáticas pulmonares. Sete pacientes receberam tratamento com radioterapia externa torácica (dose média de 50 Gy) associada com BATD (3 inserções com intervalo semanal de 5 Gy administrados a 10 mm da fonte radioativa) e 24 pacientes receberam somente BATD (3 inserções de 7,5 Gy administrados a 10 mm da fonte radioativa). A idade dos pacientes variou de 26 a 75 anos (mediana de 60 anos); 27 pacientes eram do sexo masculino e 4, do sexo feminino. O valor mediano para o índice de *performance status* pela escala de Karnofsky foi de 70. O tipo histológico carcinoma espinocelular foi observado em 24 pacientes (77,4%). Resposta broncoscópica foi avaliada por broncoscopia realizada após 30 e 60 dias da última inserção de BATD. Índice de resposta parcial (definida como redução de pelo menos 50% no volume da lesão) e resposta completa foi observada em 74,2% dos pacientes. Resposta clínica foi avaliada por exame físico, radiografia de tórax e questionário nas consultas de seguimento. Para hemoptise foi utilizada a escala de Speiser antes e após o tratamento. Melhora na intensidade dos sintomas foi observada em 76% dos pacientes (92% para hemoptise). A sobrevida mediana global foi de 11 meses e a sobrevida mediana causa-específica, de 10,4 meses. Houve associação significativa entre resposta broncoscópica parcial e completa ($p = 0,038$), índice de Karnofsky de 70 ou mais ($p < 0,001$)

e tratamentos com associação de radioterapia externa e BATD ($p = 0,02$) e índices de sobrevida superiores, pelo teste *log rank*. Complicações ocorreram em 5 pacientes (16%): fístula: 1 caso; hemoptise fatal: 1 caso e estenoses: 3 casos.

SUMMARY

Fogaroli RC. **Braquiterapia de alta taxa de dose no tratamento de neoplasias malignas endotraqueais e endobrônquicas** [High dose rate brachytherapy for the treatment of endobronchial and endotracheal malignant tumors]. São Paulo; 2003. [Dissertação de Mestrado-Fundação Antonio Prudente].

Thirty one patients with endobronchial or endotracheal malignant tumors were treated with high dose rate brachytherapy (HDRB) between 1993 and 2002. The clinical indications of the treatment were: **Group 1:** (19 patients); treatment of recurrent or persistent primary lung and tracheal tumors after first treatment; **Group 2:** (12 patients); treatment of lung metastatic tumors. Seven patients received treatment with thoracic external beam irradiation (mean dose of 50 Gy) associated with HDRB (3 weekly insertions of 5 Gy delivered at 10 mm from the central axis of the catheter) and 24 patients received only HDRB (3 weekly insertions of 7,5 Gy delivered at a distance of 10 mm from the central axis of the catheter). The patients age ranged from 26 to 75 years (median 60); 27 were men and 4 were women. The median Karnofsky performance status index before treatment was 70. Tumor histologic type was squamous cell carcinoma in 24 patients (77,4%). Bronchoscopy response was evaluated by bronchoscopy one and two months from the last insertion. Partial (defined as at least 50% of reduction in the lesion volume) and complete response rate was 74,2%. Clinical response was evaluated by physical examination, chest radiograph and questionnaire at follow-up. For hemoptysis the Speiser scale was used before and after the treatment. Symptomatic improvement rate was 76% (92% for hemoptysis). Median overall survival was 11 months, and the median cause specific survival was 10.4 months. There was a significant association between partial and complete bronchoscopy response ($p = 0,038$), KPS index of at least 70 ($p < 0,001$), and association of external beam

and HDRB ($p= 0,02$) and longer survival rate (log rank test). Complications occurred in five patients (16%): fistula: 1 case ; massive hemoptysis; 1 case, and stenosis: 3 cases.

ÍNDICE

1	INTRODUÇÃO	1
2	OBJETIVOS	6
3	REVISÃO DA LITERATURA	7
3.1	Evolução técnica da braquiterapia	7
3.2	Radiobiologia em braquiterapia	10
3.2.1	Mecanismo de dano celular pelas radiações ionizantes	12
3.3	Aspectos gerais da braquiterapia em neoplasias malignas de pulmão	17
3.3.1	Braquiterapia endoluminar em neoplasias malignas de pulmão	19
3.3.1.1	Determinação do volume alvo de tratamento	20
3.3.1.2	Aspectos técnicos referentes aos cateteres	21
3.3.1.3	Aspectos técnicos referentes à broncoscopia	23
3.3.1.4	Aspectos técnicos de planejamento e dosimetria	25
3.3.1.5	Aspectos técnicos relacionados à dose, taxa de dose e fracionamento	30
3.3.1.6	Associação de BEATD e laserterapia	31
3.3.2	Aspectos clínicos da BEATD	33
4	CASUÍSTICA E MÉTODOS	42
4.1	Casuística	42
4.2	Critérios de elegibilidade	42
4.3	Critérios de exclusão	43
4.4	Métodos	44
4.5	Plano geral de tratamento	45
4.6	Avaliação da resposta broncoscópica	47
4.7	Avaliação da resposta clínica	49
4.8	Avaliação de complicações	50

4.9	Estratégia de processamento, análise de dados e considerações estatísticas	50
4.10	Considerações éticas	52
5	RESULTADOS	53
5.1	Resultados descritivos	53
5.1.1	Variáveis demográficas	53
5.1.2	Localização anatômica das lesões	54
5.1.3	Variáveis clínicas e técnicas	55
5.2	Análise da resposta broncoscópica	59
5.3	Análise da resposta clínica	66
5.4	Análise de complicações	68
5.5	Análise de sobrevida	69
5.6	Fatores prognósticos	77
5.6.1	Análise univariada	77
5.6.2	Análise múltipla	78
6	DISCUSSÃO	79
6.1	Resposta broncoscópica e clínica	79
6.2	Sobrevida	85
6.3	Complicações	87
6.3.1	Complicações agudas	87
6.3.2	Hemoptise fatal	88
6.3.3	Fístulas	91
6.3.4	Estenoses	92
6.3.5	Considerações técnicas	93
7	CONCLUSÕES	95
8	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	97

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Resultados de resposta broncoscópica, resposta clínica e índice de hemoptise fatal em estudos empregando BEATD	40
Tabela 2	Número e porcentagem de pacientes segundo as variáveis sexo e idade	53
Tabela 3	Número e porcentagem de pacientes segundo as localização anatômica das lesões	54
Tabela 4	Número e porcentagem de pacientes segundo tipos histológicos	56
Tabela 5	Número e porcentagem de pacientes segundo o sítio do tumor primário	57
Tabela 6	Número e porcentagem de pacientes segundo o padrão de resposta broncoscópica	59
Tabela 7	Número e porcentagem de pacientes segundo resposta broncoscópica e variáveis demográficas e clínicas	60
Tabela 8	Número e porcentagem de pacientes que apresentavam hemoptise antes e após a realização do tratamento	66
Tabela 9	Probabilidade de sobrevida acumulada por variáveis	71
Tabela 10	Análise univariada (Cox)	77
Tabela 11	Análise múltipla (Cox)	78

LISTA DE FIGURAS

Figura 1	Cateter standard de 6 French com conector da unidade de braquiterapia	22
Figura 2	Visão geral e em detalhe do cateter especial de traquéia com asas laterais de fixação	22
Figura 3	Cateter standard instalado ao lado de lesão em brônquio do lobo inferior esquerdo	24
Figura 4	Radiografias ortogonais com marcadores radiopacos para tratamento de lesão em brônquio fonte direito (paciente #5 – Anexo 4)	25
Figura 5	Mesa digitalizadora e sistema de planejamento tipo Micro-Selectron (Nucletron®)	26
Figura 6	Visão em plano coronal, transversal, sagital e visão tridimensional da curva de isodose referente ao planejamento do tratamento efetuado no paciente #5 (Anexo 4)	27
Figura 7	Histograma dose-volume referente ao tratamento efetuado no paciente #5 (Anexo 4)	28
Figura 8	Unidade de braquiterapia de alta taxa de dose do tipo Micro-Selectron (Nucletron®)	30
Figura 9	Paciente # 14 – broncoscopia realizada antes da primeira inserção de BEATD	62
Figura 10	Paciente #14 – broncoscopia realizada ao término do tratamento. Em detalhe as asas laterais do cateter traqueal	63
Figura 11	Paciente #15 – broncoscopia realizada na primeira inserção mostrando lesão em brônquio de lobo inferior esquerdo com hemorragia associada	64
Figura 12	Paciente #15 – broncoscopia realizada 60 dias após o término do tratamento mostrando redução do volume da lesão de aproximadamente 75%	65

Figura 13	Radiografias de paciente com lesão em brônquio fonte esquerdo, com quadro clínico de dispnéia associado, realizadas antes e após 30 dias do término do tratamento, mostrando melhora radiológica	67
Figura 14	Curva de sobrevida global	72
Figura 15	Curva de sobrevida para a variável indicação de tratamento	73
Figura 16	Curva de sobrevida para a variável resposta broncoscópica	74
Figura 17	Curva de sobrevida para a variável <i>performance status</i>	75
Figura 18	Curva de sobrevida para a variável associação com radioterapia externa	76

LISTA DE ABREVIATURAS

BATD	braquiterapia de alta taxa de dose
BEATD	braquiterapia endobrônquica / endotraqueal de alta taxa de dose
Ci	curies
cm	centímetro(s)
DBE	dose biológica efetiva
DNA	ácido desoxirribonucléico
Gy	Grays*
mm	milímetro(s)
V_{100%}	volume englobado pela curva de isodose de 100%
V_{150%}	Volume englobado pela curva de isodose de 150%

* O Gray (Gy) é a unidade de dose absorvida, utilizada em radioterapia, correspondendo à absorção de 1 Joule, por quilo de matéria exposta.

ANEXOS

Anexo 1 - Estadiamento de neoplasias malignas de pulmão

Anexo 2 - Ficha de avaliação dos pacientes

Anexo 3 - Escala do índice de Karnofsky para *performance status*

Anexo 4 - Relação e característica dos pacientes analisados

Anexo 5 - Análise de sobrevida pelo método de Kaplan-Meier

Anexo 6 - Escala de Speiser para avaliação de hemoptise

Anexo 1 - Estadiamento de neoplasias malignas de pulmão

Fonte: American Joint Committee on Cancer – Sexta edição, 2002

Tumor primário

TX - o tumor primário não pode ser mensurado, ou presença de células malignas em exame de escarro ou lavado brônquico, sem que seja possível a detecção radiológica da lesão;

T0 - sem evidência de lesão primária;

Tis - carcinoma *in situ*;

T1 - tumor de 3 cm em sua maior dimensão, cercado por pulmão ou pleura visceral, sem evidência broncoscópica de invasão mais proximal do que brônquio lobar;

T2 - tumor com qualquer das características seguintes: dimensão superior a 3 cm, invasão de brônquios principais 2 cm ou mais distante da carina, invasão de pleura visceral, associação com telangectasia ou pneumonite obstrutiva, envolvendo a região hilar, sem envolver todo o pulmão;

T3 - tumor de qualquer dimensão, associado com invasão das seguintes estruturas: parede torácica (incluindo tumores do sulco superior), diafragma, pleura mediastinal, pericárdio parietal; tumor com invasão dos brônquios principais, distando menos de 2 cm da carina, porém sem envolvimento desta; tumor associado com telangectasia ou pneumonite obstrutiva de todo o pulmão;

T4 - tumor de qualquer tamanho, com invasão das seguintes estruturas: mediastino, coração, grandes vasos, traquéia, esôfago, corpo vertebral, carina; ou nódulos tumorais separados entre si e localizados em um mesmo lobo; ou tumor associado com derrame pleural maligno.

Linfonodos

NX - os linfonodos não podem ser avaliados;

N0 - sem linfonodos metastáticos

N1 - metástase para linfonodos peribrônquicos ipsilaterais e/ou para linfonodos hilares ipsilaterais e linfonodos intrapulmonares, incluindo envolvimento por extensão direta do tumor principal

N2 - metástases para linfonodos mediastinais ipsilaterais e/ou linfonodos subcarinais;

N3 - metástases para linfonodos mediastinais contralaterais, hilares contralaterais ou linfonodos supraclaviculares;

Metástases à distância

MX - possíveis sítios metastáticos não podem ser avaliados;

M0 - sem metástases à distância;

M1 - presença de metástase à distância, incluindo nódulos tumorais separados entre si, localizados em lobos diferentes, ipsi ou contralaterais;

Estádios clínicos

Carcinoma oculto - TXN0M0

Estádio 0 - TisN0M0

Estádio IA - T1N0M0

Estádio IB - T2N0M0

Estádio IIA - T1N1M0

Estádio IIB - T2N1M0, T3N0M0

Estádio IIIA - T1N2M0, T2N2M0, T3N1M0, T3N2M0

Estádio IIIB – qualquer TN3M0, T4 qualquer N M0

Estádio IV – qualquer T, qualquer N, M1

Anexo 2 - Ficha de avaliação dos pacientes

Ficha para avaliação - Braquiterapia de alta taxa de dose endobrônquica (BATD)

RG: Sexo: M () F () Idade:
Diagnóstico Inicial: Anatomopatológico:
Tratamento Inicial: Cirurgia () Radioterapia: () Quimioterapia: ()
Período de tratamento: ---\---\--- a ---\---\---

Indicação de BATD:

Localização anatômica da lesão:

Anatomopatológico:

Grau de obstrução:

Sintomas: sim () não ()

Qual:

Grau de Speiser:

Dose total:

Dose \fracção:

Ponto de prescrição:

Volume de tratamento (100%) e (150%):

Sessão #1: ---\---\---

Grau de obstrução:

Sintomas:

Grau de Speiser:

Sessão #2: ---\---\---

Grau de obstrução:

Sintomas:

Grau de Speiser:

Sessão #3: ---\---\---

Grau de obstrução:

Sintomas:

Grau de Speiser:

Período de tratamento: ---\---\--- a ---\---\---

Avaliação pós-tratamento: ---\---\---

Grau de obstrução:

Sintomas:

Grau de Speiser:

Complicações:

Anexo 3 – Escala do índice de Kamofsky para *performance status*

Percentagem (%)

100 - normal, sem queixas, sem evidência de doença;

90 - capaz de realizar atividade normal; sinais ou sintomas leves da doença;

80 - atividade normal com esforço, alguns sinais ou sintomas de doença;

70 - cuidados próprios, mas incapaz de realizar atividade normal ou trabalhar;

60 - requer assistência ocasional, mas é capaz de cuidar da maioria das necessidades pessoais;

50 - requer assistência considerável e cuidados médicos freqüentes;

40 - incapacitado; exige cuidados especiais e assistência;

30 - gravemente incapacitado; a hospitalização é indicada embora o óbito não seja iminente;

20 - muito doente; hospitalização indicada embora o óbito não seja iminente;

10 - moribundo, processo fatal em rápido progresso;

00 - morto

Anexo 4 - Relação e característica dos pacientes analisados

#	I/S	H	LOC	I/TRAT	DTB	U/AVAL
1	60 m	cec	traq	22\3\96	15	o 15\03\99
2	61 m	cec	bfd	4\4\96	15	o 11\08\97
3	67 m	cec	blid	21\2\97	15	o 09\01\99
4	55 f	cec	bfe	18\11\97	15	o 12\03\98
5	64 m	cec	bfe	28\10\97	22,5	o 23\08\98
6	65 m	cec	traq\bfd	14\5\97	15	o 30\07\98
7	65 m	cec	cot	9\1\98	15	o 15\01\99
8	56 m	cec	traq\cot	1\3\95	22,5	o 07\09\95
9	47 m	cec	car\bfd\bfe	14\7\99	15	o 15\11\99
10	49 f	ade	blie	26\1\99	15	o 29\09\99
11	75 m	cec	blie	18\8\98	15	o 30\03\00
12	62 m	cec	blie	13\11\98	15	o 13\04\00
13	65 m	cec	traq	1\7\98	22,5	o 02\12\98
14	75 f	cec	traq	16\12\96	15	o 15\10\97
15	59 m	cec	blie	10\5\96	15	o 14\10\96
16	72 m	cec	blsd	20\2\97	22,5	o 10\01\00
17	26 m	ost	bfd	19\8\97	15	o 02\01\01
18	55 m	cec	traq	31\5\95	15	o 30\10\96
19	35 m	cec	cot\bfd	20\7\98	15	v 30\10\02
20	55 f	ade	blmd	2\7\97	15	o 05\05\98
21	37 m	cec	blmd	14\12\93	15	o 30\06\95
22	60 m	cec	bfe	6\3\98	15	o 30\06\98
23	60 m	cec	traq	7\10\96	15	o 30\03\00
24	51 m	ade	blid	27\2\98	22,5	o 29\01\99
25	54 m	cec	cot\car\bfe	9\1\96	15	o 15\06\96
26	53 m	cec	traq\bfe	29\10\93	15	o 30\04\94
27	70 m	cppc	bfd	10\4\95	22,5	o 30\08\95
28	51 m	cec	bfe	2\11\94	22,5	o 22\05\95
29	75 m	cec	blse	19\01\01	15	o 25\11\01
30	65m	ccc	blie	17\07\01	15	v 30\10\02
31	60m	ccc	blif	20\2\02	15	v 30\10\02

Legenda: I/S : idade e sexo, H : histologia, LOC : localização da lesão,

I/TRAT : data de início do tratamento

DTB: dose total de braquiterapia, U/AVAL: data da última avaliação,

m: masculino, f: feminino, cec: carcinoma espinocelular, ost: osteossarcoma,

ade: adenocarcinoma, cppc: carcinoma pulmonar de pequenas células,

ccc: carcinoma de células claras, traq: traquéia, bfd: brônquio fonte direito,

bfe: brônquio fonte esquerdo, blid: brônquio de lobo inferior direito,

blie: brônquio de lobo inferior esquerdo, blmd: brônquio de lobo médio direito,

blse: brônquio de lobo superior esquerdo, blsd: brônquio de lobo superior direito,

car: carina, cot: côto brônquico, o: óbito, v: vivo

Anexo 5 - Análise de sobrevida pelo método de Kaplan-Meier

tempo (meses)	condição	sobrevida acumulada	erro "standard"	eventos acumulados	número restante de pacientes
3	1			1	30
3	1			2	29
3	1	,9032	,0531	3	28
4	1			4	27
4	1	,8387	,0661	5	26
5	1			6	25
5	1	,7742	,0751	7	24
6	1			8	23
6	1			9	22
6	1	,6774	,0840	10	21
7	0			10	20
8	1	,6435	,0863	11	19
10	1			12	18
10	1			13	17
10	1			14	16
10	1	,5081	,0909	15	15
11	1	,4742	,0910	16	14
12	1	,4403	,0905	17	13
14	1	,4065	,0897	18	12
14	0			18	11
16	1	,3695	,0888	19	10
17	1			20	9
17	1	,2956	,0851	21	8
18	1	,2587	,0821	22	7
19	1	,2217	,0782	23	6
22	1	,1848	,0734	24	5
35	1	,1478	,0674	25	4
36	1	,1109	,0598	26	3
40	1	,0739	,0500	27	2
41	1	,0370	,0362	28	1
48	0			28	0

Número de casos: 31 Censurados: 3 (9,68%) Eventos: 28

Legenda: 1: óbito; 0: vivo

Anexo 6 - Escala de Speiser para avaliação de hemoptise

Grau 0 - sem hemoptise;

Grau 1 - menos que 2 episódios por semana;

Grau 2 - não diariamente, porém mais de 2 episódios por semana;

Grau 3 - diariamente, sangue ou coágulos;

Grau 4 - decréscimo no nível de hemoglobina de 10%, hospitalização necessária

1 INTRODUÇÃO

O câncer de pulmão é a principal causa de morte entre as neoplasias malignas nos países desenvolvidos (WYNDER 1997). A análise da mortalidade por esse tumor no Brasil, entre 1979 e 1999, demonstra que as taxas apresentaram uma variação percentual relativa de 57% entre os homens, passando de 7,73/100.000 para 12,14/100.000, e de 122% entre as mulheres, passando de 2,33/100.000 para 5,18/100.000. Para todo país, os números de óbitos esperados para o ano de 2002 para homens e mulheres eram, respectivamente, de 11.200 e 4.755. Com relação aos casos novos, os números estimados para o ano de 2002 eram, para homens e mulheres, 15.040 e 6.385, números estes que refletem as taxas brutas de incidência de 17,45/100.000 entre homens e 7,20/100.000 entre mulheres (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2002).

Segundo o atual sistema de estadiamento de tumores de pulmão elaborado pelo "American Joint Committee on Câncer" (GREENE et al. 2002), (**Anexo 1**), os tumores do estágio clínico I e II são preferencialmente tratados com cirurgia. Neoplasias do estágio IIIA são tratadas com combinação de cirurgia, quimioterapia e radioterapia, dependendo das características do tumor, grau de envolvimento de linfonodos mediastinais e das condições clínicas do paciente. Radioterapia combinada com quimioterapia é o tratamento atualmente empregado para os tumores localmente avançados do estágio clínico IIIB, enquanto pacientes com doença metastática são tratados com quimioterapia, sendo a radioterapia

utilizada eventualmente, com finalidade paliativa, nos quadros de compressão brônquica, síndrome de veia cava superior, hemorragias, metástases ósseas e cerebrais.

Mesmo considerando-se o progresso tecnológico observado nos métodos de imagem, que contribuíram para uma melhor avaliação dos limites anatômicos dos tumores de pulmão, estima-se em 35% a incidência anual de carcinomas pulmonares não de pequenas células localmente avançados, passíveis de serem abordados cirurgicamente, nos Estados Unidos (PARKER et al. 1997).

No Hospital do Câncer A. C. Camargo, entre 1990 e 2000, de 1.132 pacientes avaliados no Departamento de Cirurgia Torácica, apenas 30,8% foram submetidos a procedimentos cirúrgicos, em função do diagnóstico ser efetuado em estádios clínicos mais avançados (YOUNES 2001).

Estudos sobre a capacidade de terapêuticas não cirúrgicas promoverem o controle local destes tumores apresentam resultados bastante variáveis, dependendo da abordagem terapêutica utilizada e dos critérios para avaliação do controle local. Utilizando-se radiografias simples de tórax para avaliação da resposta, o índice de resposta completa após tratamento com radioterapia com dose de 60 Gy foi de apenas 24% (PEREZ et al. 1980).

Com um critério mais rigoroso para definir resposta completa, considerada como sendo a ausência de tumor em exame clínico, radiológico e broncoscópico, inclusive com biópsia, observou-se que apenas 20% dos pacientes submetidos a tratamento com radioterapia com dose total

variando de 60 a 64 Gy apresentaram resposta completa, 15% obtiveram resposta parcial e 16% doença estável. Doença em progressão foi observada em 46% dos pacientes em exames realizados 3 meses após o término da radioterapia, sendo que o controle local em 3 anos foi de apenas 8% (LE CHEVALIER et al. 1991).

Estima-se que, do ponto de vista radiobiológico, a probabilidade de controle tumoral para carcinomas broncogênicos com mais de 4cm de diâmetro seja de 10%, mesmo com doses de 80 Gy, sendo que doses de 100 Gy seriam necessárias para obter o controle tumoral com 50 a 80% de probabilidade (EMAMI 1996).

A combinação de radioterapia e quimioterapia no tratamento de neoplasias pulmonares localmente avançadas mostrou uma elevação nos índices de sobrevida mediana, comparativamente ao tratamento com radioterapia isolada, sem contudo alterar de maneira significativa os índices de controle local (SIM et al. 2001).

A avaliação dos resultados do Hospital Memorial Sloan-Kettering Cancer no tratamento de carcinomas pulmonares não de pequenas células, utilizando tratamento combinado de radioterapia e quimioterapia, com técnicas avançadas de radioterapia, que permitem um incremento na dose total, mostraram controle local em 2 anos de apenas 43% (ROSENZWEIG et al. 2001).

Constata-se, portanto, que persistência de doença ou recidiva local, após a realização de radioterapia exclusiva ou radioterapia combinada com

quimioterapia, são problemas freqüentemente observados no tratamento de tumores localmente avançados.

Mesmo com a terapêutica cirúrgica para estádios clínicos iniciais, constata-se a ocorrência de recidivas locais. Estudo prospectivo realizado pelo "North American Lung Cancer Study Group" (LCSG) mostrou que, para pacientes portadores de tumores T1N0, recorrência local foi observada em 5% dos casos para lobectomias, índice que sobe para 17% no caso de ressecções mais limitadas (ICHINOSE et al. 1993).

O pulmão é também o órgão preferencial de metástases de uma grande variedade de tumores, sendo o segundo sítio anatômico mais freqüentemente acometido, para todas as histologias de tumores primários (WILLIS 1973).

Lesões recorrentes ou metastáticas de localização endotraqueal ou endobrônquica obliterantes podem apresentar quadro clínico inicial de tosse, evoluindo para dispnéia e hemoptise, dependendo do padrão de crescimento e de sua localização na árvore traqueobrônquica. Quadros graves de atelectasia com pneumonias de difícil tratamento também podem ser observados, com a evolução das lesões. O retratamento dessas lesões com radioterapia externa, mesmo que efetuado com técnicas avançadas de planejamento de tratamento, é de difícil execução, devido à tolerância limitada de órgãos como coração, esôfago, pulmão normal e medula espinal a altas doses de radiação, necessárias para o controle tumoral efetivo.

O tratamento ideal das lesões endotraqueais ou endobrônquicas é ponto de controvérsia na literatura, não existindo um tratamento padrão.

Uma opção que vem mostrando resultados eficientes é a braquiterapia de alta taxa de dose, modalidade de radioterapia introduzida no Brasil no início da década de 90. Essa modalidade de tratamento vem demonstrando nos últimos 15 anos resultados terapêuticos bastante satisfatórios, com grau aceitável de morbidade.

2 OBJETIVOS

Com relação à terapia com BEATD, este estudo visa:

- a) avaliar a resposta broncoscópica ;
- b) avaliar a resposta clínica ;
- c) avaliar as complicações ;
- d) analisar a sobrevida dos pacientes.

3 REVISÃO DA LITERATURA

3.1 EVOLUÇÃO TÉCNICA DA BRAQUITERAPIA

A palavra “braquiterapia” é originária do grego significando terapia em curta distância. Pode ser definida como a modalidade de tratamento em radioterapia na qual a fonte emissora de radiação é colocada em contato ou na proximidade do tumor, ao contrário da teleterapia, em que a fonte emissora de radiação é situada à distância do tumor.

Em 1895 teve início o estudo das radiações ionizantes com a descoberta dos raios X pelo físico alemão Wilhelmm Konrad Roentgen, seguindo-se a observação do fenômeno da radioatividade natural realizada por Henri Becquerel e a descoberta de fontes naturais emissoras de radiação, como o rádio e o polônio, por Pierre e Marie Curie, em 1898.

Praticada de maneira empírica na primeira década do século XX, com relatos de casos esporádicos na literatura, na década de 20 diferentes escolas de braquiterapia foram criadas, tais como o Radium Hemmet em Estocolmo, o Memorial Hospital em Nova York e o Radium Institute em Paris, dando a modalidade terapêutica, metodologia científica e aperfeiçoamento técnico.

Na década de 30, PATTERSON e PARKER (1938) criaram o sistema de Manchester, com regras para distribuição de fontes radioativas

nos procedimentos de braquiterapia, modelo largamente empregado por décadas.

Em 1934, com a descoberta da radioatividade artificial, a braquiterapia experimentou um grande avanço, com a possibilidade de uso de radionuclídeos artificiais.

HENSCHKE (1960) descreveu a braquiterapia com baixa taxa de dose, em sistema de carga postergada (“afterloading”), no tratamento de neoplasias malignas de colo de útero, seguido pela publicação de FLETCHER (1960), que introduziu os primeiros aplicadores para braquiterapia ginecológica. HENSCHKE (1963), publicou um estudo em que analisou a primeira máquina de braquiterapia de alta taxa de dose operando com pequenas fontes de cobalto com alta atividade, introduzindo o conceito da divisão da dose total em frações, no sentido de se evitarem os efeitos colaterais e realizar o tratamento ambulatorialmente. A partir da década de 70, novos isótopos radioativos foram incluídos no arsenal terapêutico da braquiterapia de alta e baixa taxa de dose, tais como: ouro (^{198}Au), césio (^{137}Cs), irídio (^{192}Ir), iodo (^{125}I), e, mais recentemente, paládio (^{103}Pd) e itrio (^{169}Y).

O emprego da tecnologia de controle remoto e a evolução da mecatrônica, com a construção de máquinas automatizadas, que por meio de comandos eletrônicos transportam a fonte radioativa localizada no seu interior para cateteres, agulhas e aplicadores localizados na proximidade ou em contato direto com o tumor, fizeram com que a exposição à radiação do

pessoal médico e paramédico fosse praticamente eliminada, realizando o tratamento de maneira cada vez mais segura.

Novas técnicas de planejamento computadorizado, com a reconstrução de imagens radiográficas em três dimensões, proporcionam uma previsão antecipada da dose que é administrada ao tumor e às estruturas e órgãos normais, difundindo largamente o emprego da braquiterapia, durante a década de 90. Com o desenvolvimento da radiobiologia, estudos analisaram os fracionamentos equivalentes às doses empregadas com a braquiterapia de baixa taxa de dose tradicional, para tratamentos de alta taxa de dose com resultados clínicos equivalentes, fazendo com que os mesmos fossem se difundindo pelos centros de radioterapia .

A braquiterapia de alta taxa de dose apresenta algumas vantagens operacionais que fizeram com que seu uso fosse se expandindo, tais como:

- a) o tempo total de tratamento e de imobilização do paciente são relativamente curtos, evitando assim as complicações inerentes ao longo período de internação dos tratamentos tradicionais com baixa taxa de dose, como trombose venosa e embolia pulmonar. A anestesia geralmente é evitada, sendo substituída por sedação nos procedimentos ginecológicos, que constituem, aproximadamente 85% dos procedimentos de braquiterapia de alta taxa de dose;
- b) a fixação externa dos aplicadores durante o curto espaço de tempo de duração das aplicações impede a sua mobilização, tornando mais constante e reproduzível a geometria do posicionamento da

fonte radioativa. A inacurácia da dose é minimizada pelo pouco deslocamento dos órgãos durante o tempo de duração dos tratamentos;

- c) o plano global de tratamento e a dosimetria são mais exatos, podendo-se variar o tempo de parada da fonte radioativa em posições específicas pré-determinadas no planejamento, tornando mais flexíveis as opções terapêuticas;
- d) a maioria dos tratamentos é realizada em regime ambulatorial, eliminando a necessidade de internação hospitalar.

A conversão de dose e fracionamento dos tratamentos de baixa taxa de dose para alta taxa foram objeto de vários estudos, o que vem fornecendo bases cada vez mais sólidas e segurança nos tratamentos para os diversos sítios anatômicos.

3.2 **RADIOBIOLOGIA EM BRAQUITERAPIA**

Os efeitos biológicos na radioterapia, em geral, são dependentes da distribuição de dose, do volume tratado, da taxa de dose, fracionamento, dose total e duração do tratamento. Esses diversos fatores, entretanto, são de diferente importância na determinação dos resultados terapêuticos em radioterapia externa e na braquiterapia.

Na radioterapia externa convencional, realizada com uma fração diária, o volume de tratamento é usualmente amplo, com variação mínima

dentro do volume alvo, observando-se desta maneira homogeneidade na distribuição de dose. Consideram-se aceitáveis variações de dose no volume tratado da ordem de - 5% a +7%. (INTERNATIONAL COMMISSION ON RADIATION UNITS AND MEASUREMENTS, 1999)

Nos tratamentos com braquiterapia, a dose é prescrita em uma curva de isodose que engloba um volume relativamente pequeno de tecido, porém, em contraste com a radioterapia externa, a distribuição de dose é muito mais heterogênea, sendo mínima em pontos situados à distância da fonte emissora de radiação e bastante elevada nas proximidades da mesma, resultando numa média de dose no volume irradiado sempre maior que a dose prescrita na curva de isodose de referência, situada perifericamente em relação às fontes emissoras. Outro ponto distinto entre os tratamentos com braquiterapia em relação aos efetuados com radioterapia externa é que as doses observadas no interior do volume alvo implantado, são superiores às doses de tolerância dos tecidos, embora isso seja possível devido a relação de volume-efeito (pequenos volumes de tecido podem receber altos níveis de dose).

Um último ponto a ser observado é que a relação dose-tempo difere muito entre os tratamentos com braquiterapia e radioterapia externa. Nos tratamentos convencionais com radioterapia externa, a dose total é administrada em pequenas frações diárias de poucos minutos ou segundos, com intervalo de tempo suficiente para a ocorrência de reparo celular em células normais incluídas no volume irradiado, entre as frações, com o tratamento estendendo-se por várias semanas. Em braquiterapia, o período

total de tratamento tende a ser mais curto, variando de minutos até poucos dias, dependendo do tipo de equipamento e técnica utilizada. De acordo com a INTERNATIONAL COMMISSION ON RADIATION UNITS AND MEASUREMENTS (1985), os tratamentos em braquiterapia, de acordo com a taxa de dose, podem ser divididos em 3 categorias:

- **baixa taxa de dose** : tratamentos com taxa de dose variando de 0,4 a 2 Gy/hora, podendo esta modalidade de tratamento ser realizada com técnica de carga postergada manual ou automática;
- **média taxa de dose** : tratamentos com taxa de dose variando de 2 Gy/hora até 12 Gy/hora. Mais freqüentemente, este tipo de tratamento é efetuado com técnica de carga postergada automática;
- **alta taxa de dose** : tratamentos com taxa de dose superiores a 12 Gy/hora, sendo somente realizada com técnica de carga postergada automática, em função da alta atividade da fonte radioativa.

3.2.1 Mecanismos de dano celular pelas radiações ionizantes

O dano causado em células humanas por fontes emissoras de radiação ionizante utilizadas em radioterapia pode ser dividido em três etapas consecutivas. Em uma primeira fase, com duração de aproximadamente 10^{-18} segundos, observa-se o fenômeno de ionização, por meio da interação dos fótons principalmente com os átomos constituintes das moléculas de água presentes no interior das células. Uma segunda fase, também bastante curta, com duração de 10^{-3} segundos acontece a

seguir, em que se observam reações químicas com produção de radicais livres. Esses radicais livres são intensamente reativos, podendo produzir mudanças químicas e biológicas na molécula de DNA, por meio de quebras simples ou duplas nos filamentos de sua dupla hélice, além de danos a nível de outras estruturas, como mitocôndrias, membranas lipídicas e em alguns receptores de fatores de crescimento (McBRIDE, 2003). Observa-se então, uma terceira fase muito mais longa, com duração variando de segundos a anos, denominada fase biológica, durante a qual haverá a interação da célula com seu material genético danificado (LEA,1938). Enzimas específicas de reparo celular podem corrigir a maioria dos danos do DNA. Algumas poucas lesões entretanto podem não ser reparadas de maneira satisfatória, ocasionando a morte celular. A morte celular não é imediata, e usualmente só é observada na próxima divisão celular.

Clinicamente, observam-se reações de natureza inflamatória aguda nos primeiros dias e semanas após o início do tratamento . Especificamente no caso da terapêutica com BEATD, uma das indicações clínicas, é o tratamento de lesões endotraqueais ou endobrônquicas que apresentam quadro clínico de hemoptise. O edema resultante desta reação inflamatória inicial, pode causar a oclusão de arteríolas de pequeno calibre, promovendo desta maneira o controle temporário do sintoma. As reações tardias, extremamente importantes por serem as causas de danos mais sérios em tratamentos com radioterapia, são produzidas principalmente por obliteração de vasos sanguíneos, com produção de fibrose tecidual, que

pode resultar em estenoses e fístulas, sendo observadas no decorrer de meses ou anos.

Alguns processos biológicos específicos ocorrem durante a irradiação e modificam a resposta biológica tecidual. São os seguintes:

- **Reparo do dano no DNA:** freqüentemente referido como reparo dos danos subletais. Tumores humanos diferem muito com relação à radiosensibilidade e radiocurabilidade. Tal fenômeno é, em parte, determinado pelas diferenças na capacidade de reparo dos danos subletais. Diferenças similares são observadas entre os vários tecidos normais (STEEL et al, 1987).
- **Redistribuição das células no ciclo celular:** a radiosensibilidade varia em relação às diversas fases do ciclo celular. A fase S é a fase mais resistente, sendo as fases G2 e M, as mais sensíveis. Conseqüentemente as células sobreviventes à exposição à radiação ionizante estão preferencialmente em um estágio de baixa sensibilidade (G1), encontrando-se sincronizadas em uma fase resistente do ciclo celular. Tais células evoluem juntas para a fase S e, a seguir, para as fases mais sensíveis G2 e M. Uma nova exposição à radiação terá um maior efeito biológico, resultando em um índice maior de morte celular (MARIN et al, 1991).
- **Repopulação:** as células sobreviventes à exposição à radiação ionizante permanecem multiplicando-se, levando a um aumento no número de células clonogênicas, cuja eliminação é eventualmente necessária para a erradicação tumoral. As células-tronco também se

proliferam no tecido normal, exercendo, nesse caso, um efeito protetor, levando à recuperação do tecido normal dos danos produzidos pela radiação.

- **Reoxigenação:** devido ao desenvolvimento deficiente do sistema de vascularização intratumoral, os tumores apresentam uma quantidade detectável experimentalmente de células hipóxicas, cuja proporção em geral, aumenta em relação ao volume tumoral. Tais células apresentam radiorresistência superior em relação às células bem oxigenadas. Isso é demonstrável pela razão de intensificação de oxigênio, ou seja, a razão entre a dose necessária de radiação requerida em regime de hipóxia para produzir o mesmo efeito radiobiológico observado em condições de oxigenação satisfatória. Em geral, tal razão é de 3, variando pouco com a dose ou com o sistema biológico analisado. Células hipóxicas usualmente sobrevivem à irradiação, porém são progressivamente oxigenadas durante exposições consecutivas à radiação, por meio de um melhor suprimento de oxigênio, conseguido após a morte das células que se encontravam com melhores condições de oxigenação, apresentando maior radiosensibilidade. Muitos mecanismos biológicos estão envolvidos neste processo, porém acredita-se que a reoxigenação, observada em intervalos maiores de tempo, esteja relacionada provavelmente a um processo de redução do volume tumoral, com conseqüente diminuição na distância entre capilares.

Da análise da resposta de tecidos normais e tumores à irradiação, alguns modelos experimentais foram desenvolvidos, com o objetivo de se determinar a fração de sobrevivência celular em função da dose de radiação administrada. Tais modelos têm grande importância prática, sendo empregados na clínica, para delineamento de tratamentos e previsão de probabilidade de controle tumoral e dano em órgãos normais. Atualmente, o modelo linear quadrático é o mais utilizado (DALE, 1985). Esse modelo propõe que os eventos letais induzidos pela radiação são consequentes a dois componentes: linear (α) e quadrático (β). O componente linear assume que o número de eventos letais é proporcional à dose de radiação (D). O segundo componente propõe que o número de eventos letais é proporcional ao quadrado da dose, em que dois eventos subletais interagem para produzir um evento letal. Esse modelo é derivado da relação usada para descrever as aberrações cromossômicas com troca de material genético. Segundo esse modelo, a expressão que determina a sobrevivência celular é fornecida pela equação $S = \exp -(\alpha D + \beta D^2)$, onde S é a fração de células que sobrevivem à dose D , e α e β são constantes. Os componentes de morte celular proporcionais à dose (α) e ao quadrado da dose (β) são iguais, quando o valor de $\alpha D = \beta D^2$. O valor de D neste caso exprime uma dose em que as contribuições de ambos os componentes para a morte celular são iguais, sendo esta dose conhecida como razão α/β , específica para cada tipo de tecido normal e para os diversos tipos de tumores. Os tecidos de resposta rápida à radiação, como mucosas, tecido hemocitopoiético e vários tumores, têm alto componente α e

consequentemente alto valor numérico na razão α/β . Em geral atribui-se aos tecidos de resposta rápida o valor numérico de 10 Gy. Os tecidos de resposta lenta à radiação, como o tecido pulmonar, têm alto componente β , e consequentemente baixo valor de razão α/β , sendo atribuível o valor de 2 a 3 Gy.

Derivado do modelo linear-quadrático, outro conceito muito usado na programação do fracionamento em tratamentos de braquiterapia é o de dose biológica efetiva. A DBE, também expressa em Grays, pode ser definida como sendo a dose que seria usada caso o tratamento fosse executado com um número infinito de frações, com doses infinitamente pequenas, para se conseguir um mesmo efeito biológico. Para tratamentos com braquiterapia de alta taxa de dose, a DBE é expressa pela seguinte equação:

- $DBE = Nd (1 + d / \text{razão } \alpha/\beta)$, onde:
- N = número de frações, d = dose por fração (Gy), e a razão α/β é específica para o tecido normal ou tumor.

3.3 ASPECTOS GERAIS DA BRAQUITERAPIA EM NEOPLASIAS MALIGNAS DE PULMÃO

A braquiterapia em carcinomas de pulmão é dividida, segundo a técnica utilizada, em endoluminal (endobrônquica ou endotraqueal) e intersticial.

A técnica endoluminal pode ser realizada com baixa, média e alta taxa de dose, com a instalação temporária de cateteres, no interior dos quais isótopos radioativos são colocados na luz de brônquios ou da traquéia.

A técnica intersticial é realizada com a implantação permanente de sementes radioativas, no tumor ou no leito operatório, durante o procedimento cirúrgico. KERNAN (1933) usando broncoscópio rígido, descreveu a técnica de implantação de sementes de radon 222 em carcinomas de traquéia e brônquios.

Nos 10 anos seguintes, estudos foram realizados a fim de sistematizar a técnica de distribuição de maneira ordenada das fontes radioativas, no sentido de se administrar a dose de radiação de maneira uniforme. POOL (1961) utilizou a braquiterapia intersticial com sementes de Radon 222 no tratamento de 42 pacientes com carcinomas de pulmão registrando benefícios do procedimento para pacientes com tumores primários de traquéia e tumores recorrentes em coto brônquico após ressecções cirúrgicas. O uso de sementes de Radon-222 foi diminuindo nos anos subsequentes, devido aos problemas de proteção radiológica do pessoal médico e paramédico, sendo este sistema substituído pelos atuais métodos de carga postergada. Inicialmente, HENSCHKE (1959) introduziu o sistema de braquiterapia intersticial com fontes de ouro 198, e subsequente, com irídio 192. Apesar do desenvolvimento técnico e do uso destes novos isótopos, o emprego de broncoscópios rígidos limitava muito o procedimento de instalação das fontes radioativas. Com o advento

dos broncoscópios flexíveis, SCHRAY et al. (1985) desenvolveram novos sistemas de aplicadores, facilitando a execução do procedimento e tornando-o mais seguro.

Os registros iniciais de uso de braquiterapia endobrônquica na literatura médica americana foram realizados por MENDIONDO et al. (1983) e SEAGREN et al. (1985). Em 1984, o YAG laser foi introduzido no tratamento de obstruções endobrônquicas e endotraqueais para tumores de natureza primária ou metastática. Nos anos seguintes, com a expansão do uso de unidades de braquiterapia de alta taxa de dose, o procedimento passou a ser empregado de maneira mais ampla, em vários centros de tratamento pelo mundo, registando-se no período de 1985 a 1998 estudos com braquiterapia endoluminar de alta taxa de dose em mais de 3.000 pacientes.

3.3.1 Braquiterapia endoluminar em neoplasias malignas de pulmão

A decisão de se realizar um tratamento com braquiterapia endoluminar é feita pela análise conjunta entre o pneumologista e o radioterapeuta, baseada no exame clínico do paciente, exame broncoscópico com o uso de broncoscópios flexíveis com documentação precisa da localização, volume da lesão e do percentual de obstrução traqueal ou brônquica. A avaliação é completada com a realização do raio X de tórax e tomografia computadorizada, para determinação da situação da

lesão com relação às estruturas normais adjacentes e mensuração do seu componente intra e extrabrônquico.

A realização do procedimento é feita seguindo-se uma rotina técnica, que será detalhada a seguir.

3.3.1.1 Determinação do volume-alvo de tratamento

A determinação do volume tumoral é feita durante a realização da broncoscopia sendo que as margens proximais e distais devem ser cuidadosamente delimitadas, assim como a distância de ambas as margens em relação à carina principal ou bifurcações brônquicas, que serão utilizados como ponto de referência. No caso de lesões com obstrução quase completa, impedindo a passagem do broncoscópio, informações adicionais com relação à margem distal podem ser obtidas por meio da análise com radiografia ou tomografias, para a determinação do comprimento da lesão.

As margens a serem consideradas irão depender da finalidade do tratamento e associação ou não com radioterapia externa. Em tratamentos executados com finalidade curativa para tumores T1, em que usualmente as lesões têm componente infiltrativo de alguns milímetros e volume com limites bem definidos, margens de 1 a 2 centímetros podem ser empregadas. A utilização de broncoscopia autofluorescente é muito útil nestas situações, determinando com maior exatidão as margens da lesão. Tal recurso técnico pode também ser empregado para tratamentos

adjuvantes após ressecções cirúrgicas radicais com margens positivas ou com resíduos mínimos após quimioterapia e/ou radioterapia prévia. A realização de tomografia com o cateter instalado auxilia a se obter uma melhor estimativa da topografia tumoral em relação com o mesmo.

3.3.1.2 Aspectos técnicos referentes aos cateteres

Vários modelos de cateteres são disponíveis comercialmente para equipamentos e finalidades específicas. Basicamente, o cateter deve ser desenhado de modo a proporcionar uma instalação e remoção facilitadas, assim como deve permanecer imobilizado na árvore traqueobrônquica, para proporcionar segurança e qualidade técnica necessária ao procedimento. O cateter deve possuir o diâmetro adequado para ser instalado por meio do canal de biópsia do broncoscópico e possuir um diâmetro interno compatível com as dimensões da fonte radioativa utilizada no procedimento. Usualmente são utilizados os cateteres standard, com 5 ou 6 French (respectivamente com 1,7 ou 2 mm de diâmetro interno). A extremidade distal do cateter deve ser ocluída, prevenindo dessa maneira o contato direto da fonte radioativa com a mucosa da via respiratória (figura 1).



Figura 1- Cateter standard de 6 French com o conector da unidade de braquiterapia.

Para o tratamento de lesões situadas em traquéia ou brônquios fontes, é necessária a localização da fonte radioativa preferencialmente no ponto central da via respiratória. Cateteres especiais, com fixadores mecânicos ou plásticos, em forma de asas (figura 2), ancoram-se nas paredes da traquéia ou brônquio, evitando dessa maneira o contato direto com as respectivas paredes, prevenindo-se complicações ocasionadas por altas doses nas mesmas.

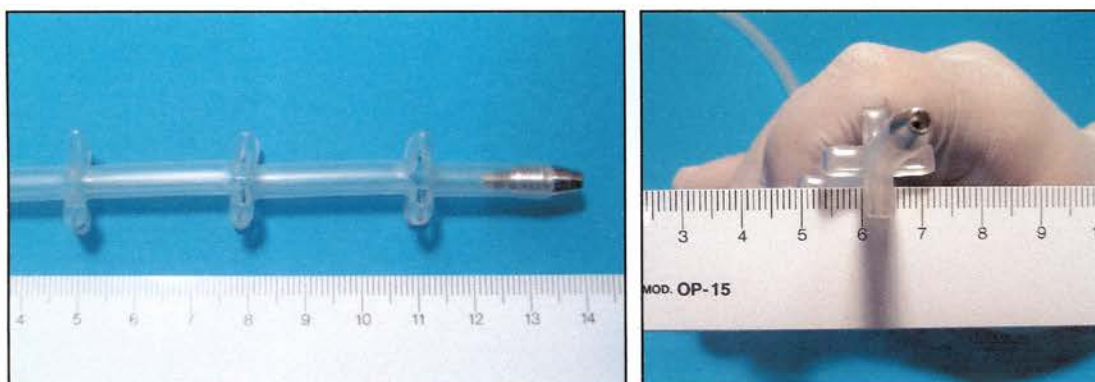


Figura 2- Visão geral e em detalhe de cateter especial para traquéia com asas laterais de fixação.

Usualmente nos tratamentos com BEATD, apenas 1 cateter é empregado. No caso de lesões situadas na bifurcação de brônquios, ou para lesões situadas em carina e ambos os brônquios fontes, 2 cateteres ou mais podem ser empregados, podendo-se tratar dessa maneira, lesões com volumes maiores.

3.3.1.3 Aspectos técnicos referentes à broncoscopia

A maioria dos procedimentos de BEATD é executada em pacientes ambulatoriais, geralmente com as inserções administradas com intervalo semanal. No dia do procedimento o paciente deve estar em jejum, e com acesso venoso implantado. Idealmente, a broncoscopia deve ser efetuada na sala de braquiterapia, evitando-se dessa maneira, o transporte do paciente e deslocamento do cateter durante o mesmo. A broncoscopia é feita após a sedação do paciente, anestesia local de vias aéreas superiores e administração de drogas vagolíticas. A monitorização cardíaca e respiratória, além das medidas do nível de saturação com oxímetro de pulso, devem ser realizadas durante toda a duração do procedimento.

Com o auxílio de vídeobroncoscopia, a lesão a ser tratada é identificada e fotografada pelo pneumologista e radioterapeuta, com o registro de suas dimensões e grau de obstrução.

A broncoscopia é executada por via nasal ou oral, sendo o cateter instalado por meio do canal de biópsia do broncoscópio, no caso de aplicadores standard, com sua extremidade sendo colocada alguns

centímetros além da extremidade distal da lesão (figura 3) . Cateteres de dimensões maiores, como os cateteres especiais para traquéia são instalados paralelamente ao tubo do broncoscópio, utilizando-se via oral para o procedimento. Após a instalação dos cateteres, o broncoscópio é retirado, e nova broncoscopia é executada para o exame final da posição do mesmo



Figura 3- Cateter standard instalado ao lado de lesão em brônquio do lobo inferior esquerdo.

Para localizações anatômicas que apresentam dificuldades naturais de acesso, como brônquios de lobo superior direito, guias especiais, com curvaturas apropriadas (*pigtail ended guide*) facilitam a execução do procedimento. Após o término da broncoscopia, o cateter é preso com fita adesiva no nariz.

3.3.1.4 Aspectos técnicos de planejamento e dosimetria

Após a instalação dos cateteres, são colocados marcadores radiopacos no seu interior. Radiografias ortogonais são efetuadas com o paciente usualmente em posição supina (figura 4) . A posição do cateter nas radiografias deve ser conferida com a posição observada durante a broncoscopia para certificação de que não ocorreram mudanças no posicionamento durante o transporte do paciente.

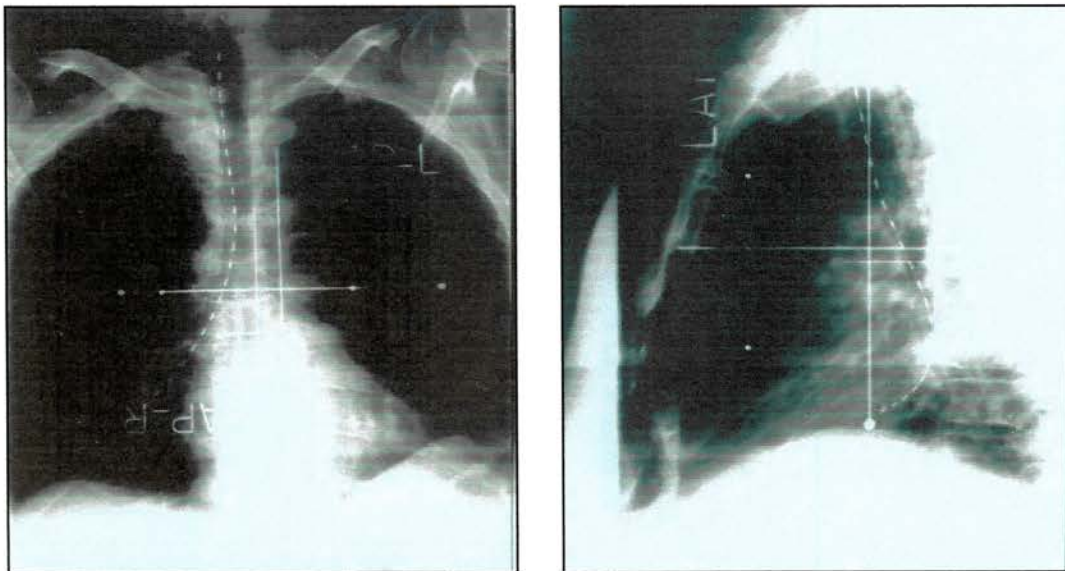


Figura 4- Radiografias ortogonais com marcadores radiopacos para tratamento de lesão situada em brônquio fonte direito - paciente # 5 (Anexo 4) .

A seguir, as imagens obtidas são digitalizadas e transferidas para o sistema de planejamento do tratamento, sendo então determinadas as margens apropriadas, em função da finalidade do mesmo (figura 5).

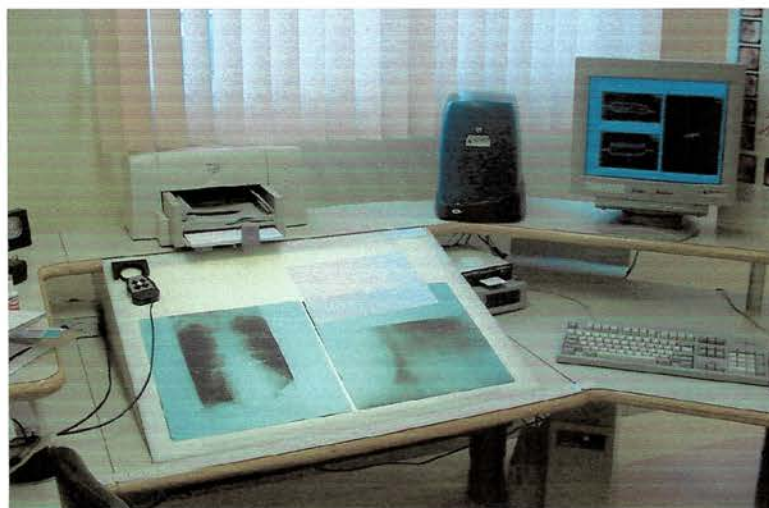


Figura 5- Mesa digitalizadora e sistema de planejamento tipo Micro-Selectron (Nucletron[®]).

Após essa etapa, imagens das curvas de isodose são obtidas . A dose, assim como o ponto de prescrição da mesma, são de escolha do radioterapeuta. Tal decisão é dependente da posição do tumor, da situação clínica e de protocolos específicos de tratamento de cada instituição. No presente estudo, adotamos o método de prescrição por otimização nos pontos de dose, com a definição de pontos de cálculo em profundidades determinadas ao longo do eixo percorrido pela fonte radioativa (figura 6). No caso de tratamentos com finalidade paliativa, a dose é usualmente prescrita a 10 mm, podendo-se utilizar prescrição a 5 mm no caso de lesões planas e

com grau limitado de infiltração em parede brônquica ou ainda no tratamento de brônquios lobares ou segmentares.

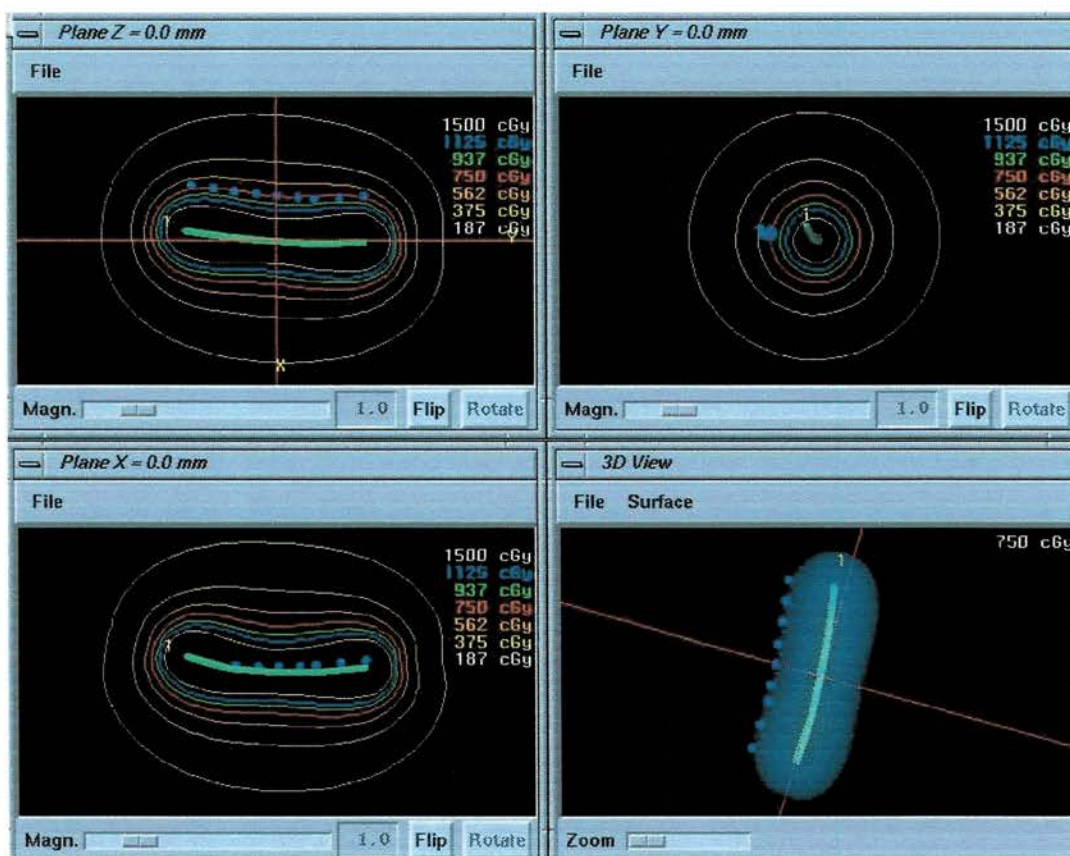
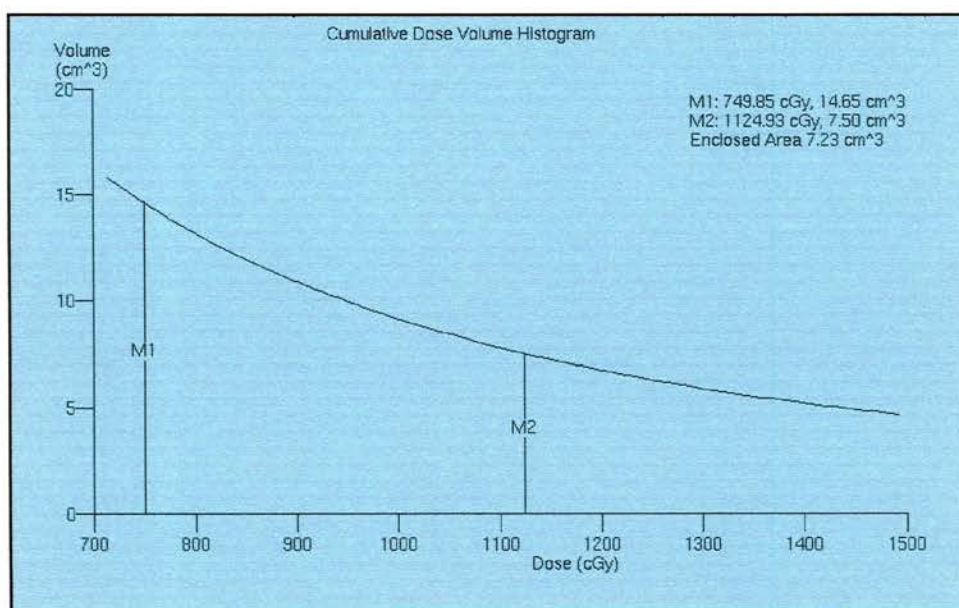


Figura 6- Visão em plano coronal ,transversal ,sagital e visão tridimensional da curva de isodose referente ao planejamento do tratamento efetuado no paciente # 5 (**Anexo 4**) .

Especial atenção deve ser tomada na prescrição de dose e planejamento efetuados para cateter em posição curva. Nesta situação, a prescrição de dose a 1cm irá variar ao longo do cateter, sendo de intensidade superior em distância localizada a 1 cm no lado côncavo em relação ao lado convexo, caso não sejam tomadas medidas corretivas. Deve-se, nesses casos, adotar a média das doses nos pontos situados a 1 cm da fonte radioativa, no plano central e perpendicular ao cateter em sua

curvatura principal, evitando-se desta maneira a administração de dose superior ou inferior à desejada.

Após a escolha do ponto de prescrição, da extensão do cateter a ser carregada e a construção das curvas de isodose, o volume irradiado deve ser avaliado através do histograma dose-volume, recurso técnico fornecido pelo sistema de planejamento que avalia o volume englobado em cada curva de isodose (figura 7).



Legenda: cumulative dose volume histogram : volume englobado por curva de isodose

Figura 7- Histograma dose-volume referente ao tratamento efetuado no paciente # 5 (Anexo 4) .

Não existe um consenso na literatura com relação ao método ideal de avaliação entre os volumes de tratamento. Um estudo de SAW et al (1996), referente a implantes com BATD com um único catéter definiu o conceito de “dose non-uniformity ratio”, como sendo a relação entre os

volumes englobados pelas curvas de isodose de 150% e 100%, estipulando que a maior homogeneidade do tratamento é obtida quando a relação entre os respectivos volumes permanece entre 40% e 45%, sendo a referida relação obtida para tratamentos efetuados com dose prescrita de 8 Gy e espaçamento de fontes radioativas de 1 a 1,5 cm.

Após avaliação e aprovação dos parâmetros técnicos acima citados, o cateter é conectado à unidade de braquiterapia de controle remoto, que, nos tratamentos efetuados com técnica de alta taxa de dose, contém em seu interior uma fonte de irídio-192. Essa fonte tem comprimento de 3,5 mm e diâmetro ativo de 0,6 mm, possuindo atividade nominal de 10 Curies. O irídio-192 possui meia-vida de 74 dias, sendo recomendada a sua troca a cada 3 meses. A fonte é conectada à unidade de braquiterapia (figura 8) por meio de um cabo de aço, movendo-se usualmente em intervalos de 5 mm, percorrendo, desta maneira, o interior do cateter na extensão previamente delimitada no planejamento. O tempo total de tratamento é varia geralmente de 5 a 9 minutos, na dependência da dose, extensão da lesão a ser tratada, e atividade da fonte radioativa.



Figura 8- Unidade de braquiterapia de alta taxa de dose do tipo Micro-Selectron (Nucletron[®]).

3.3.1.5 Aspectos técnicos relacionados à dose, taxa de dose e fracionamento

Visando o conforto do paciente e segurança técnica do procedimento, a maioria dos tratamentos de braquiterapia endoluminar para tratamento de lesões endotraqueais ou endobrônquicas é efetuada com alta taxa de dose. O tratamento, sendo efetuado em poucos minutos, reduz a chance de mobilização do cateter, permitindo maior qualidade técnica. Porém, por meio da administração de medicamentos supressores de tosse e monitorização do paciente, o tratamento pode ser feito com técnica de média taxa de dose, com tempo de total de tratamento variável de 1 a 4 horas ou até com baixa taxa de dose.

Seja qual for a técnica utilizada, a dose total administrada depende da finalidade do tratamento e de variáveis clínicas, como associação ou não com radioterapia externa. Considerando-se o ponto de prescrição a 10 mm da fonte radioativa, a fração de dose é geralmente variável de 5 a 10 Gy. Doses por fração superiores a essas podem produzir efeitos colaterais adversos, como úlceras, necrose ou hemorragias, particularmente se o volume de tratamento for elevado. Recomendam-se doses totais de braquiterapia, utilizando-se alta taxa de dose de valor máximo variando entre 15 a 30 Gy, com intervalo semanal entre as frações.

3.3.1.6 Associação de BEATD com laserterapia

Analisada isoladamente como alternativa terapêutica para o tratamento de obstruções brônquicas, a laserterapia apresenta como vantagem a produção de resultados rápidos. Como desvantagem, os resultados geralmente são de curta duração, em vista do rápido crescimento dos focos tumorais remanescentes na mucosa brônquica.

A combinação de BEATD apresenta controvérsia na literatura com relação ao aumento no índice de complicações comparativamente ao observado no uso dos métodos isoladamente. ORNADEL et al. (1997) analisou a associação dos métodos, em estudo extenso, com 92 pacientes portadores de lesões recorrentes de tumores primários de pulmão que receberam um primeiro tratamento com radioterapia externa administrada com dose média de 30 Gy, com 10 frações de 3 Gy. Terapia prévia com

laser foi administrada em 51 destes pacientes que apresentavam alto risco de atelectasia, necessitando de tratamento com resposta rápida. A BEATD foi executada com dose única de 15 Gy, prescrita a 1 cm da fonte radioativa com unidade de braquiterapia de alta taxa de dose do tipo Micro-Selectron (Nucletron®).

Os índices globais de resposta clínica para dispnéia, tosse e hemoptise foram respectivamente de 73%, 59% e 89%. O período de duração de resposta para tosse foi de 6,8 meses, para dispnéia, de 4,2 meses e para hemoptise, de 5,5 meses. Não foi observada pelos autores, diferença significativa no índice de resposta clínica, nem no período de duração da mesma, entre os pacientes submetidos a tratamento combinado de laserterapia com BEATD em relação à BEATD efetuada isoladamente ($p=0,21$).

Hemoptise fatal foi observada em 11 pacientes, sendo o risco atuarial desta complicação estimado para 1 e 2 anos em 14% e 20%, respectivamente. Os pacientes que receberam terapia prévia com laser apresentaram risco aumentado de hemoptise fatal em relação aos pacientes tratados com BEATD isolada ($p=0,048$). O risco não foi maior para os pacientes que apresentavam história clínica prévia de hemoptise.

A associação terapêutica de laserterapia, radioterapia externa e BEATD continua a ser objeto de pesquisa na literatura. Talvez, em pacientes que apresentem dispnéia grave com lesões endobrônquicas obstrutivas e com expectativa de vida inferior a 3 meses, laserterapia deva

ser empregada de maneira isolada, evitando-se dessa maneira as possíveis complicações da associação com BEATD.

3.3.2 Aspectos clínicos da BEATD

Os avanços tecnológicos na área de mecânica e robótica, observados nos últimos 20 anos, permitiram a construção de pequenas fontes emissoras de radiação acopladas a unidades de controle remoto, fazendo com que o método de tratamento com braquiterapia de alta taxa de dose se difundisse largamente nos centros de radioterapia. Entretanto, as indicações clínicas específicas referentes ao emprego da BEATD no tratamento de neoplasias pulmonares, ao contrário de outros sítios anatômicos, como colo de útero e endométrio, têm sido objeto de controvérsia na literatura, com relação principalmente ao benefício que o método traria como parte integrante de tratamentos com finalidade curativa.

A Sociedade Americana de Braquiterapia, por meio da análise dos diversos estudos clínicos referentes à resposta broncoscópica, clínica e complicações inerentes ao tratamento, publicou, em 1993, um consenso definindo o emprego da BEATD (NAG et al. 1993). Embora o método tenha mostrado eficácia no alívio sintomático de obstruções brônquicas, empregado isoladamente ou em associação com radioterapia externa, o benefício no tratamento com finalidade curativa, empregado em associação com radioterapia externa e/ou quimioterapia ainda não foi devidamente comprovado, devendo ser utilizado somente no contexto de estudos

investigacionais controlados. O método, no parecer da Sociedade, deve ser utilizado como opção terapêutica paliativa para casos de obstrução brônquica ou traqueal, causada por recorrência ou persistência de neoplasias primárias de pulmão ou por lesões de natureza metastática. Outra recomendação é que, visando a comparação entre estudos, o ponto de prescrição de dose, nestas situações clínicas, seja a 1 cm do eixo da fonte radioativa, ou relatada a dose nessa profundidade.

As indicações clínicas da BEATD, tanto curativas como paliativas, foram analisadas por SPEISER (1996) no tratamento de 485 pacientes, no período de 1985 a 1995, divididos em 3 protocolos de tratamentos com finalidades específicas. A unidade de planejamento e tratamento empregada foi o Micro-Selectron (Nucletron[®]), também utilizada no tratamento dos pacientes em nosso estudo.

Os critérios de elegibilidade empregados pelo autor foram:

- a) lesão de localização endotraqueal ou endobrônquica, localizados em brônquios principais ou brônquios lobares. Lesões com envolvimento exclusivo de brônquios segmentares foram excluídas do estudo;
- b) as lesões deveriam apresentar envolvimento endoluminal passíveis de serem mensuradas e biopsiadas por broncoscopia;
- c) os pacientes deveriam apresentar algum tipo de sinal ou sintoma decorrentes da lesão endotraqueal ou endobrônquica, como tosse, dispnéia, sinais ou sintomas de pneumonia ou hemoptise.

Os pacientes foram divididos em 3 grupos específicos, conforme a finalidade de tratamento:

- **finalidade curativa:** os pacientes incluídos neste grupo não poderiam ter sido submetidos a um primeiro tratamento com radioterapia externa, sendo que todos deveriam ser portadores de tumor primário de pulmão, de histologia não de pequenas células, apresentar condições clínicas que não permitissem o tratamento cirúrgico, sendo portadores de tumores dos estádios clínicos I, II e IIIA, com perda ponderal de 0 a 15% nos 6 meses anteriores ao tratamento. O esquema de tratamento para este grupo de pacientes consistiu da combinação de radioterapia externa, com dose total de 60 a 64 Gy, com 30 a 32 frações de 2 Gy e BEATD como opção de administração de dose de reforço, empregada com 3 frações com intervalo semanal e dose variável por fração de 5 a 10 Gy, executada durante o curso de radioterapia externa, nas semanas 1, 3 e 5;
- **finalidade paliativa:** neste grupo foram incluídos pacientes com as seguintes características clínicas: tumores primários de pulmão de histologia não de pequenas células T4, N3 e/ou M1 (estádios clínicos IIIB e IV), com perda ponderal superior a 15% nos 6 meses anteriores ao início do tratamento; pacientes com tumores primários de pulmão de histologia de pequenas células, com doença extensa; pacientes com tumores primários de pulmão com doença metastática em pulmão contralateral; lesões metastáticas de

tumores não primários de pulmão. Para os pacientes deste grupo, o uso de radioterapia externa foi opcional, sendo utilizada para os pacientes que apresentavam doença extrabrônquica combinada com doença endoluminal. Nestas situações a radioterapia externa foi utilizada com dose total de 37,5 Gy, com frações diárias de 2,5 Gy. A BEATD foi executada isoladamente após o término da radioterapia externa, em 3 frações com dose variável de 5 a 10 Gy, empregadas com intervalo semanal, e prescritas a 1 cm da fonte radioativa;

- **doença recorrente:** neste protocolo o autor incluiu pacientes que receberam um primeiro tratamento efetuado com finalidade curativa, utilizando radioterapia externa. O tratamento foi efetuado com BEATD isolada, com 3 inserções executadas com intervalo semanal, com fração de dose variável de 5 a 10 Gy, calculadas a 1 cm da fonte radioativa.

A distribuição dos pacientes, nos 3 grupos de tratamento foi a seguinte: finalidade de tratamento curativa: 19%; finalidade paliativa: 48%, e finalidade de tratamento para lesões recorrentes: 33% dos pacientes. A idade mediana foi de 68 anos, ocorrendo um predomínio de pacientes do sexo masculino (62%). O tipo histológico mais comum foi o carcinoma espinocelular, observado em 49% dos pacientes. Uma primeira abordagem terapêutica efetuada com laserterapia foi executada em 24% dos pacientes.

A incidência dos sintomas e sinais apresentados foi: tosse (99%), dispnéia (97%), hemoptise (64%) e sinais ou sintomas de pneumonia (49%).

Conforme observado na maioria dos estudos em literatura, hemoptise foi o sintoma que apresentou melhor resposta clínica nos 3 grupos de pacientes, com índices respectivos de 70%, 90% e 99%. Melhora clínica no quadro de pneumonia foi constatada em 57%, 85% e 80%, nos 3 grupos. Dispnéia apresentou melhora em 36%, 54% e 86% dos pacientes e tosse em 32%, 52% e 85%, respectivamente.

Para mensuração da resposta clínica, o autor desenvolveu um sistema específico de pontuação para a intensidade de cada sintoma. Para os pacientes que apresentaram resposta clínica, com referência ao índice de melhora observado em cada uma das sessões isoladas de BEATD, comparativamente à intensidade do sintoma ou sinal apresentada antes da primeira inserção, considerada como de intensidade 100%, foram constatados os seguintes níveis de redução em cada uma das 3 inserções, respectivamente:

- hemoptise: 30%, 10% e inferior a 1%;
- pneumonia: 43%, 15% e inferior a 1%;
- dispnéia: 64%, 46% e 14%;
- tosse: 68%, 48% e 15%.

Para os pacientes tratados com finalidade paliativa, o uso de radioterapia externa foi opcional. Comparando os índices de resposta clínica produzidos com BEATD isolada e associada com radioterapia externa, os

autor não observou resultados com significado estatístico, sendo que a BEATD isolada foi suficiente para produzir o efeito paliativo.

A avaliação da resposta broncoscópica foi efetuada com relação ao nível de obstrução observado no início do tratamento, comparada com o exame broncoscópico realizado 30 dias após o término do mesmo. Os níveis de resposta observados nos pacientes tratados com finalidade curativa, paliativa e para doença recorrente foram, respectivamente, de 88%, 87% e 81%. A explicação para o nível inferior de resposta observado nos pacientes tratados por lesão recorrente pode ser dada pelo fato de que o primeiro tratamento com radioterapia externa possa ter selecionado clones celulares com maior radiorresistência. A adição do primeiro tratamento com laser não produziu níveis superiores de resposta broncoscópica, quando comparado aos tratamentos efetuados com BEATD isolada.

A sobrevida em 5 anos e índice de recorrência local para os pacientes tratados nos 3 grupos foi de 10%, 5% , 5% e 31%, 30% e 30%, respectivamente.

Hemoptise fatal foi observada em 6% dos pacientes, com o intervalo médio de ocorrência de 5 meses entre a primeira inserção e a ocorrência da complicação. Nos pacientes tratados por doença recorrente, o índice foi de 9%, enquanto para os pacientes tratados com finalidade paliativa e curativa, de 5%. No grupo de pacientes tratados com finalidade paliativa, o índice foi de 5,5% para os tratamentos com BEATD isolada e de 4% nos tratamentos combinados com radioterapia externa, não se podendo registrar associação com significado estatístico.

O índice de estenose observado nos 3 grupos foi de respectivamente 23%, 12% e 8%, sendo maior nos pacientes tratados com finalidade curativa. A explicação para essa ocorrência foi o maior tempo de seguimento destes pacientes, em vista da complicação ser tardia, surgindo após meses ou anos do término do tratamento.

Baseado no esquema de fracionamento, nos índices de resposta clínica e broncoscópica e nos índices de complicações observados pelo autor, elaboramos o protocolo de tratamento utilizado em nosso estudo para tratamentos com BEATD isolado e em associação com radioterapia externa.

Na Tabela 1, temos os resultados da maioria dos estudos publicados analisando o emprego de BEATD nas décadas de 80 e 90, com mais de 3.000 pacientes:

Tabela 1 - Resultados de resposta broncoscópica , resposta clínica e índice de hemoptise fatal , em estudos empregando BEATD.

Autor	DT(Gy)	RB(%)	RC(%)	HF(%)
Seagren et al. 1985	10	100	94	28
Macha et al. 1987	22,5	75	74	07
Nori et al. 1987	60	-	80	00
Burt et al. 1990	15-20	88	75	00
Fass et al. 1990	5-36	-	75	00
Miller e Phillips 1990	30	80	-	00
Khanavkar et al. 1991	8	100	67	50
Bedwinek et al. 1992	18	82	76	32
Aygun et al. 1992	20	100	88	15
Gauwitz et al. 1992	18	82	76	04
Mehta et al. 1992	16	85	88	03
Sutedja et al. 1992	30	-	82	32
Speiser et al. 1993	30	80	90	07
Zajac et al. 1993	60	74	82	00
Tredaniel et al. 1994	35	84	70	10
Chang et al. 1994	21	87	90	04
Gollins et al. 1994	15	-	88	08
Stout 1993	15-20	-	75	00
Cotter et al. 1993	15	63	66	02
Goldman et al. 1993	15	55	100	00
Marsh et al. 1993	35	92	-	08
Nori et al. 1993	15	83	90	00
Pisch et al. 1993	15	-	85	03
Macha et al. 1995	22,5	-	69	21
Huber et al. 1995	15	-	-	21
Gustafson et al. 1995	21	92	74	07
Sur et al. 1995	20	-	100	07
Saito et al. 1996	25	100	-	00
Huber et al. 1997	10	80	-	19
Corsa et al. 1997	30	79	83	07
Ornadel et al. 1997	15	-	62	-
Ofiara et al. 1997	24	63	66	-
Hennequin et al. 1998	24	-	60	07
Carvalho et al. 1998	22,5	-	-	03
Média	22,5	82	79	8,5

Obs) os valores de resposta clínica são referentes ao grau de melhora clínica média observada em cada tipo de sintoma.

Legenda: DT: dose total, RB: resposta broncoscópica,
RC: resposta clínica, HF: hemoptise fatal

Da análise dos resultados clínicos dos estudos acima citados e de outros publicados mais recentemente, alguns pontos devem ser analisados:

- hemoptise parece ser o sintoma com maior e mais rápido índice de resposta ao tratamento, apresentando variação de 70% a 100%. Pneumonia, dispnéia e tosse apresentam índices de melhora variáveis, respectivamente, de 57 a 85%, 52 a 80% e 32 a 80%;
- o índice de melhora na obstrução brônquica, observada nos registros broncoscópicos ao final do tratamento, é variável de 69 a 90%;
- as complicações mais frequentemente observadas são: bronquite aguda, estenoses brônquicas e fístulas, as duas últimas geralmente ocorrendo após alguns meses do término do tratamento. A incidência de bronquites e estenoses nos vários estudos mencionados variou de 9 a 14%, e de hemoptise fatal de 0 a 32%.

4 CASUÍSTICA E MÉTODOS

4.1 CASUÍSTICA

Foi realizada uma análise retrospectiva do prontuário de 31 pacientes portadores de tumores de localização endotraqueal ou endobrônquica, admitidos nos Departamentos de Cirurgia Torácica e Radioterapia do Hospital do Câncer A. C. Camargo e no Departamento de Radioterapia do Instituto do Câncer Arnaldo Vieira de Carvalho no período de agosto de 1993 a fevereiro de 2002, de um total de 39 pacientes tratados com BEATD.

4.2 CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE

Foram selecionados os pacientes que atenderam os seguintes critérios de elegibilidade:

- **grupo 1:** pacientes portadores de neoplasias malignas de pulmão ou traquéia submetidos a um primeiro tratamento oncológico com cirurgia, radioterapia, quimioterapia ou combinação de tratamentos, que apresentaram lesão persistente ou recorrente única, constatada em broncoscopia com realização de biópsia de localização

predominante endobrônquica ou endotraqueal, sem evidência clínica de lesão em atividade em outros órgãos;

- **grupo 2:** pacientes portadores de lesão de natureza metastática, de localização endotraqueal ou endobrônquica, sem evidência clínica de lesão em atividade em outros órgãos e no sítio do tumor primário.

Foram considerados elegíveis para o estudo os pacientes que apresentaram período de sobrevida após a realização da última inserção de BEATD não inferior a 60 dias e que possuíam registro de avaliação clínica e broncoscópica de cada um dos procedimentos.

4.3 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Foram excluídos os pacientes que não receberam o plano completo de tratamento (3 pacientes), que não puderam ser avaliados com broncoscopia no período de 30 dias após o término do tratamento (3 pacientes) ou que apresentavam doença metastática disseminada (2 pacientes).

4.4 MÉTODOS

Os dados referentes aos pacientes foram coletados retrospectivamente de seus prontuários, arquivados nos Serviços de Arquivo Médico Estatístico (SAME) do Centro de Tratamento e Pesquisa do Hospital do Câncer e do Instituto do Câncer Arnaldo Vieira de Carvalho.

A coleta dos dados foi realizada através do preenchimento de um formulário padronizado, contendo diversas informações sobre os pacientes **(Anexo 2)**.

A metodologia para coleta e análise dos dados foi a seguinte:

- **Informações gerais:** foram coletadas informações gerais do paciente, como procedência, sexo, data de nascimento e data de admissão hospitalar. A idade do paciente no momento do tratamento foi calculada através da diferença entre a data de início do tratamento e a data do nascimento do paciente.
- **Dados clínicos:** foram coletadas informações referentes ao diagnóstico inicial do paciente, o índice de *performance status*, antes da realização da primeira inserção de BEATD, avaliado pela escala de Karnofsky **(Anexo 3)**, (KARNOFSKY, 1949), o relatório do primeiro tratamento oncológico efetuado, a data do diagnóstico da lesão endotraqueal ou endobrônquica, sua extensão, o tipo histológico e a posição anatômica em que estava situada.

4.5 PLANO GERAL DE TRATAMENTO

Inicialmente os pacientes foram submetidos a uma primeira consulta no Departamento de Radioterapia, com obtenção de história clínica, realização de exame físico, radiografia e tomografia torácica e de abdome superior, sendo constatado o volume, posição anatômica da lesão e a sua relação com estruturas vasculares e outros órgãos periféricos. A seguir, o paciente era encaminhado ao Departamento de Cirurgia Torácica para realização de broncoscopia.

Para a realização da broncoscopia os pacientes receberam os seguintes medicamentos por via endovenosa: 0,25 ng de atropina, 50 µg de citrato de fentanila e 5 mg de midazolon diluídos em 10 ml de água. Anestesia tópica da mucosa nasal e de orofaringe foi realizada com lidocaína a 10% na forma de spray, e na árvore traqueobrônquica, com cloridrato de lidocaína a 1%. Foi realizado o monitoramento cardíaco e oximetria de pulso durante todo o procedimento.

Após a realização de exame geral da árvore traqueobrônquica, foram colocados 1 ou 2 cateteres de braquiterapia, conforme a extensão e a posição anatômica da lesão, sendo os cateteres fixados na região nasal. Todos os exames foram acompanhados pelo radioterapeuta responsável pelo caso. Após o término do procedimento, o paciente era transportado para o Serviço de Braquiterapia, em maca, para a realização do planejamento do tratamento.

O planejamento foi realizado em unidade tipo Plato, versão 13.7 BPS (Nucletron[®]). O paciente era colocado em decúbito dorsal em mesa cirúrgica especial com fixador radiográfico, para realização de radiografias ortogonais, com marcadores radiológicos colocados no interior dos cateteres. Com a realização das radiografias, o físico realizava a digitalização das mesmas, com estabelecimento da extensão do(s) cateter(es) a serem carregada, conforme as informações médicas, colhidas durante a realização da broncoscopia. Para os pacientes que efetuaram o tratamento com 1 cateter, a dose foi prescrita a 1 cm da fonte radioativa, sendo de 5 Gy para pacientes que efetuaram o tratamento em combinação com radioterapia externa e para aqueles pacientes que haviam recebido radioterapia externa como parte de seu primeiro tratamento oncológico, com intervalo de tempo inferior a 6 meses da realização da braquiterapia. Para os pacientes que realizaram braquiterapia isolada, ou haviam recebido radioterapia externa no seu primeiro tratamento, com intervalo de tempo superior a 6 meses, a dose prescrita em cada inserção foi de 7,5 Gy, calculados a 1 cm da fonte radioativa. Para os pacientes que efetuaram tratamento com 2 cateteres, os pontos de prescrição de dose foram individualizados, conforme as características de cada caso. Todos os pacientes receberam 3 inserções de braquiterapia com intervalo semanal, sendo a dose total de 15 Gy e 22,5 Gy, respectivamente. Para o estabelecimento da extensão a ser tratada, foi considerado o comprimento total da lesão com margens de 1 cm (margens bem definidas) ou 2 cm (margens pouco definidas). As sessões de braquiterapia foram executadas

em unidade de Braquiterapia do tipo Micro-Selectron (Nucletron®), com fonte radioativa de irídio-192, com atividade variável de 4 a 9 Curies, sendo o tempo total de tratamento variável de 5 a 12 minutos. Após o término do tratamento, era retirado o(s) cateter(es), com o paciente permanecendo em repouso no Serviço de Braquiterapia durante 1 hora. Foram registrados em formulário próprio, incluído no prontuário de cada paciente, os dados técnicos do tratamento, referentes ao comprimento da lesão, comprimento ativado do(s) cateter(es), além do volume englobado pela curva de isodose de 100% e 150% , sendo a curva de 100%, utilizada como curva de isodose de referência.

4.6 AVALIAÇÃO DA RESPOSTA BRONCOSCÓPICA

Um dos objetivos deste estudo foi a avaliação da resposta broncoscópica. Para o registro da mesma, considerou-se a resposta mensurada na broncoscopia realizada 30 e 60 dias após a última inserção de braquiterapia, sendo efetuada a comparação do volume da lesão com a primeira inserção de braquiterapia, pelo mesmo médico que realizou ambos os procedimentos. Consideramos, em comparação com a lesão inicial, os seguintes tipos de resposta:

- **resposta completa:** desaparecimento de toda a doença conhecida;
- **resposta parcial:** diminuição de pelo menos 50% no volume da lesão;

- **doença estável:** diminuição de menos de 50% ou menos de 25% de aumento no volume da lesão;
- **doença progressiva:** aumento superior a 25% no volume da lesão ou surgimento de uma nova lesão.

Além das variáveis demográficas, como sexo e idade, as seguintes variáveis clínicas e técnicas foram consideradas em sua influência no padrão de resposta broncoscópica:

- **índice de *performance status*:** avaliado pela escala de Karnofsky (Anexo 3);
- **histologia da lesão:** realizada comparação entre a resposta broncoscópica para tumores com histologia carcinoma espinocelular e outros tipos histológicos;
- **indicação do tratamento:** pacientes portadores de tumores primários de pulmão ou traquéia, com lesões recorrentes ou persistentes após um primeiro tratamento oncológico, e pacientes com lesões de natureza metastática;
- **associação com radioterapia externa:** visando obter um nível superior de controle tumoral em pacientes de melhor prognóstico, o tratamento foi efetuado em associação com radioterapia externa com campos de tratamento abrangendo a lesão com margens de segurança de 2 cm e BEATD realizada ao término da radioterapia externa como opção de dose de reforço, para os pacientes com

índice de Karnofsky igual ou superior a 70, portadores de lesões primárias de pulmão recorrentes ou de natureza metastática, que não haviam recebido radioterapia no seu primeiro tratamento, sendo prescrita a dose de 5 Gy por inserção de BEATD. Para os pacientes com índice de Karnofsky inferior a 70, ou que haviam recebido um curso anterior de radioterapia externa no seu primeiro tratamento oncológico, o tratamento foi efetuado com braquiterapia isolada, sendo a dose variável de 5 a 7,5 Gy por inserção de BEATD, conforme o intervalo de tempo decorrido do primeiro tratamento com radioterapia externa e a execução da BEATD;

- **volume de tratamento:** no estudo, foi padronizado para efeito de análise o volume de tratamento englobado pela curva de isodose de referência de 100% .

4.7 AVALIAÇÃO DA RESPOSTA CLÍNICA

Pela análise das informações contidas nos prontuários, foi possível a avaliação no índice de melhora do quadro de hemoptise e dispnéia apresentados pelos pacientes. Melhora no quadro de hemoptise foi avaliada e mensurada utilizando-se a escala de Speiser (SPEISER e SPRATTLING 1990), específica para este sintoma (**Anexo 6**) .

Dispnéia foi avaliada por meio de exame clínico com correlação radiológica, além da avaliação subjetiva dos pacientes, registrada nas consultas de revisão.

4.8 AVALIAÇÃO DE COMPLICAÇÕES

Foram avaliadas complicações consideradas graves, como fístulas, estenoses e hemoptise fatal, por meio do registro dos achados de broncoscopias realizadas após o tratamento. Complicações clínicas, como pneumonia e piora de tosse ou dispnéia, foram avaliadas durante as consultas de revisão periódicas durante e após o tratamento.

4.9 ESTRATÉGIA DE PROCESSAMENTO, ANÁLISE DOS DADOS E CONSIDERAÇÕES ESTATÍSTICAS

Após a coleta dos dados, os mesmos foram registrados em um banco específico de dados, sendo a análise estatística realizada usando o programa SPSS® versão 10.0. O estudo, do ponto de vista estatístico, possui delineamento duplo:

- **delineamento transversal**, referente à avaliação do padrão de resposta clínica e broncoscópica, analisando a influência das variáveis demográficas, técnicas e clínicas;
- **delineamento coorte**, com acompanhamento dos pacientes até a data do óbito ou da última avaliação.

Primeiramente foi feita análise descritiva dos pacientes por meio de medidas de tendência central (média e mediana), dispersão (desvio padrão)

e porcentagem. Em seguida foi analisada a associação entre as variáveis (sexo, idade, índice de *performance status*, finalidade do tratamento, associação com radioterapia externa, histologia da lesão e volume de tratamento) com o índice de resposta broncoscópica, usando o teste exato de Fisher.

Os pacientes foram considerados censurados quando permaneciam vivos até 30/10/2002.

Para o cálculo da sobrevida para as diversas variáveis em estudo, foi utilizado o método de Kaplan-Meier (KAPLAN e MEIER 1958) sendo a comparação entre os grupos feita através do teste log-rank. Para análise da sobrevida global consideraram-se como evento todos os óbitos, sendo definido o tempo do evento, o tempo entre a data da primeira inserção de braquiterapia até a data do óbito. Os eventos restantes foram classificados como censura.

Para as análises univariadas e múltiplas utilizou-se o modelo de regressão de COX (1972), também conhecido como modelo de riscos proporcionais de Cox. Esse modelo tem a finalidade de prever separadamente a razão das funções de risco relativo (HR) de óbito segundo as diferentes variáveis estudadas, permitindo também calcular os HRs ajustados por variáveis específicas. No modelo de riscos proporcionais de Cox os efeitos dos fatores de prognóstico são dependentes do tempo. As variáveis que tiveram significado estatístico na análise unifatorial foram avaliadas na análise múltipla.

Em todas as análises o intervalo de confiança calculado foi de 95% e o valor de inferior a 0,05 foi considerado significativo.

4.10 CONSIDERAÇÕES ÉTICAS

O projeto foi avaliado e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa Médica da Fundação Antônio Prudente. Conforme as normas do Comitê, sigilo total quanto à identidade dos pacientes foi mantido em todas as etapas da realização do estudo.

5 RESULTADOS

5.1 RESULTADOS DESCRITIVOS

5.1.1 Variáveis demográficas

A distribuição das variáveis segundo as características demográficas estudadas estão descritas na Tabela 2. Houve predomínio do sexo masculino, com 27 pacientes (87%), em relação ao sexo feminino (13%). A idade variou de 26 a 75 anos, com média de 58,2 anos, desvio padrão de 11,4 anos e mediana de 60 anos.

Tabela 2- Número e porcentagem de pacientes segundo as variáveis sexo e idade.

Variável	Categoria	n	%
Sexo	Masculino	27	87
	Feminino	4	13
Total		31	100
Idade	≥60 anos	16	51,6
	<60 anos	15	48,4
Total		31	100

Legenda: n: número de pacientes

Esse grupo de pacientes foi submetido a BEATD durante o período compreendido entre agosto de 1993 e fevereiro de 2002, constituindo-se na população estudada.

5.1.2 Localização anatômica das lesões

Durante a realização da broncoscopia, foram registrados os sítios anatômicos das lesões e a biópsia para confirmação do tipo histológico. Na Tabela 3, temos os sítios anatômicos de localização:

Tabela 3- Número e porcentagem de pacientes segundo a localização anatômica das lesões.

Sítio anatômico	n	%
Traquéia	6	19,3
Brônquio fonte direito	5	16,1
Brônquio fonte esquerdo	5	16,1
Brônquio do lobo inferior esquerdo	5	16,1
Brônquio lobo inferior direito	3	9,6
Brônquio do lobo médio direito	2	6,5
Brônquio de lobo superior direito	1	3,2
Brônquio do lobo superior esquerdo	1	3,2
Carina\bfd\bfe	1	3,2
Traquéia\bfd	1	3,2
Traquéia\bfe	1	3,2
Total	31	100

Legenda: n: número de pacientes, **bfd:** brônquio fonte direito, **bfe:** brônquio fonte esquerdo

Em quatro casos, houve tratamento de recidiva tumoral em coto brônquico pós-cirurgia, sendo dois casos localizados em brônquio fonte direito, um caso em brônquio fonte esquerdo e um caso com localização da lesão em brônquio fonte direito e traquéia.

5.1.3 Variáveis clínicas e técnicas

As seguintes variáveis clínicas e técnicas foram estudadas, em sua relação com o padrão de resposta broncoscópica:

- **Índice de *performance status*:** os valores referentes ao índice de *performance status*, avaliados pela escala de Karnofsky, variaram de 50 a 90, com valor médio de 65 e mediana de 70. Para efeito de análise com relação ao padrão de resposta broncoscópica consideramos 2 grupos distintos: pacientes com valores iguais ou superiores a 70 e inferiores a 70.
- **Histologia da lesão:** 24 pacientes (77,4%) apresentavam tumores com histologia carcinoma espinocelular. Os 7 pacientes restantes (22,6%) apresentavam outros tipos histológicos. (Tabela 4)

Tabela 4- Número e porcentagem de pacientes segundo tipos histológicos.

Tipo histológico	n	%
CEC	24	77,4
Não CEC	7	22,6
Total	31	100

Legenda: n: número de pacientes, **CEC:** carcinoma espinocelular

Dos 19 pacientes portadores de tumores primários de pulmão e traquéia, 18 pacientes (94,7%) apresentaram histologia do tipo carcinoma espinocelular, e 1 paciente (5,3%) era portador de tumor do tipo carcinoma de pequenas células.

Entre os tipos histológicos não carcinoma espinocelular, encontramos: adenocarcinoma (3 casos), carcinoma de células claras (2 casos), carcinoma de pequenas células (1 caso) e osteossarcoma (1 caso).

- **Indicação de tratamento:** Tratamento de lesões recorrentes ou persistentes oriundas de tumores primários de pulmão ou traquéia foi a indicação em 19 pacientes (61%), sendo que o intervalo de tempo decorrido entre o primeiro tratamento e o diagnóstico da lesão persistente ou recorrente variou de 2 a 62 meses, com o valor mediano de 9 meses. As seguintes modalidades iniciais de tratamento foram realizadas: radioterapia exclusiva, 6 pacientes (31,6%); cirurgia, 3 pacientes (15,4%); cirurgia e radioterapia, 5

pacientes (26,5%) e radioterapia e quimioterapia, 5 pacientes (26,5%). O estágio clínico inicial dos pacientes foi o seguinte: EC IIA: 3 pacientes (15,4%), EC IIIA: 8 pacientes (42,3%), EC IIIB: 8 pacientes (42,3%).

Os 12 pacientes restantes (39%) receberam tratamento para lesões de natureza metastática. O sítio do tumor primário dos pacientes encontra-se na Tabela 5.

Tabela 5- Número e porcentagem de pacientes segundo o sítio do tumor primário.

Sítio do tumor primário	n	%
Pulmão	18	58,4
Laringe	04	12,8
Rim	02	6,4
Colon	02	6,4
Traquéia	01	3,2
Hipofaringe	01	3,2
Fêmur D (osteosarcoma)	01	3,2
Esôfago cervical	01	3,2
Primário oculto	01	3,2
Total	31	100

Legenda: n: número de pacientes, D: direito

- **Associação com radioterapia externa:** tratamento em associação com radioterapia externa foi realizado em 7 pacientes (22,6%) com dose média de 50 Gy e fração variável de 1,8 a 2 Gy/dia , em campos abrangendo a lesão com margens de segurança de 2 cm, seguida de BEATD com dose de 5 Gy por inserção. Nos restantes 24 pacientes (77,4%), o tratamento foi efetuado com realização de BEATD isolada, com dose de 5 Gy por inserção efetuada em 17 pacientes (70,8%) e dose de 7,5 Gy por inserção em 7 pacientes (29,2%).
- **Volume de tratamento:** o volume de tratamento englobado pela curva de isodose de 100%, considerada a curva de isodose de referência para prescrição de dose, variou de 12,79 cm³ a 40,84 cm³, com valor médio de 19,65 cm³ e mediana de 18,9 cm³. O tratamento foi efetuado com 1 cateter em 29 pacientes (93,5%) e com 2 cateteres em 2 pacientes (6,5%). Catéter especial para traquéia foi empregado em 3 dos 6 casos de tumores desta localização. Para efeito de análise com relação ao padrão de resposta broncoscópica, consideramos 2 grupos distintos: V_{100%} com valor igual ou superior a 18,9 cm³ e valores inferiores a 18,9 cm³. O valor médio da relação entre o V_{100%} \ V_{150%} foi de 50,8%. (variação de 49,3 a 53%).

5.2 ANÁLISE DA RESPOSTA BRONCOSCÓPICA

Os pacientes foram classificados conforme o padrão de resposta broncoscópica nas categorias: resposta completa, resposta parcial, doença estável e doença progressiva. Na Tabela 6, encontram-se os resultados de resposta broncoscópica.

Tabela 6- Número e porcentagem de pacientes segundo o padrão de resposta broncoscópica.

Variável	n	%
RC	02	6,4
RP	21	67,8
DE	07	22,6
PD	01	3,2
Total	31	100

Legenda: n: número de pacientes, **RC:** resposta completa, **RP:** resposta parcial, **DE:** doença estável, **PD:** progressão de doença

Para os pacientes do grupo 1, com lesões recorrentes ou persistentes oriundas de carcinomas primários de pulmão, resposta completa ou parcial foi observada em 14 dos 19 pacientes (73,7%), enquanto que para os pacientes do grupo 2, com lesões de natureza metastática, em 9 dos 12 pacientes (75%).

Na Tabela 7, encontram-se os resultados dos estudos de correlação das variáveis demográfica, clínicas e técnicas com o padrão de resposta broncoscópica. Para efeito de análise, consideramos os pacientes com resposta broncoscópica nas categorias resposta completa e resposta parcial, como apresentando resposta igual ou superior a 50%, e os pacientes com doença estável e progressão de doença, como resposta broncoscópica inferior a 50%. Para mensuração do grau de correlação foi usado o teste exato de Fisher, bicaudal.

Tabela 7- Número e porcentagem de pacientes segundo resposta broncoscópica e variáveis demográficas e clínicas.

Variável	categoria	RB	RB	n (%)	p
		≥50% (%)	<50%(%)		
sexo	masculino	19 (70)	08(30)	27(100)	0,55
	feminino	04 (100)	00 (0)	04(100)	
Idade	≥ 60 anos	14 (82)	03 (18)	17(100)	0,41
	<60 anos	09 (56)	05 (44)	14(100)	
p.status	≥70	15 (88)	02 (12)	17(100)	0,09
	<70	08 (57)	06 (43)	14(100)	
histologia	CEC	20 (83)	04 (17)	24(100)	0,06
	não CEC	03 (43)	04 (57)	07(100)	
indicação	recorrência	14 (74)	05 (22)	19(100)	1,00
	metástase	09 (75)	03 (25)	12(100)	
rxt ext.	sim	07 (100)	00 (0)	07(100)	0,14
	não	16 (64)	08 (36)	24(100)	
volume	≥18,9 cm ³	12 (70)	05 (30)	17(100)	0,69
	<18,9 cm ³	11 (78)	03 (22)	14(100)	

Legenda: n: número de pacientes, RB: resposta broncoscópica, p. status: performance status, CEC: carcinoma espino celular, rxt. ext.: radioterapia externa, cm³: centímetro cúbico

Nenhuma das variáveis analisadas com relação ao padrão de resposta broncoscópica mostrou resultado com significado estatístico.

Nas páginas a seguir, encontram-se exemplos de mensuração da resposta broncoscópica.

Exemplo de tratamento com resposta broncoscópica classificada como resposta parcial

Paciente # 14 (Anexo 4) - paciente do sexo feminino de 75 anos, portadora de lesão (carcinoma espinocelular), em terço médio de traquéia, submetida a tratamento com radioterapia exclusiva, com dose total de 60 Gy. Após 5 meses do término do tratamento, apresentou quadro clínico de hemoptise, sendo submetida à broncoscopia, em que se detectou lesão de 2 cm em leito da lesão original (figura 9).

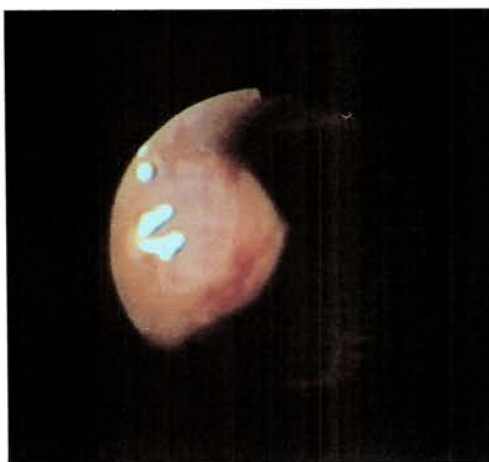


Figura 9- Paciente #14- broncoscopia realizada antes da primeira inserção de BEATD.

A paciente foi submetida a 3 sessões de BEATD com uso de cateter especial, com asas laterais de fixação em paredes de traquéia. Dose total de 15 Gy (frações de 5 Gy, com intervalo semanal) foi empregada.

O volume de tratamento englobado pela curva de isodose de referência foi de 17,9 cm³ nas 3 inserções.

A paciente apresentou remissão completa do quadro clínico de hemoptise, com resposta broncoscópica considerada parcial na broncoscopia realizada 60 dias após o término do tratamento. Na figura 10, temos a broncoscopia realizada ao término da terceira inserção de BEATD.



Figura 10- Paciente #14 - broncoscopia realizada ao término do tratamento.

A paciente apresentou progressão local da doença, sendo esta a causa do óbito, observado 10 meses após a data da primeira inserção de BEATD.

Exemplo de tratamento com resposta broncoscópica classificada como resposta parcial

Paciente # 15 (Anexo 4) - paciente do sexo masculino, de 59 anos, submetido a lobectomia, por carcinoma espinocelular de lobo superior esquerdo. Após 16 meses de seguimento apresentou lesão em brônquio de lobo inferior esquerdo (figura 11), cuja biópsia mostrou tratar-se de carcinoma espinocelular. Recebeu radioterapia externa com campos de tratamento, abrangendo lesão com margens de segurança de 2 cm e dose de 50 Gy, seguida após 1 semana, de 3 inserções de BEATD com dose de 5 Gy por inserção, calculados a 1 cm da fonte radioativa.

O volume de tratamento empregado nas 3 inserções foi de 20,2 cm³, sendo empregado 1 cateter standard no tratamento.



Figura 11- Paciente # 15 - broncoscopia realizada na primeira inserção de BEATD, mostrando lesão em brônquio de lobo inferior esquerdo, com hemorragia associada.

O paciente também apresentou remissão completa do quadro de hemoptise, após o término do tratamento. Broncoscopia de controle foi realizada 30 e 60 dias após o término do tratamento (Figura 12).

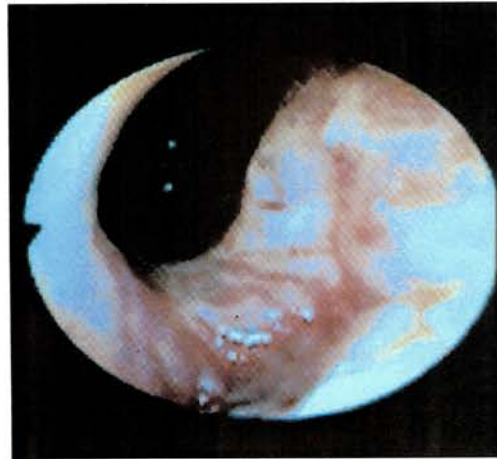


Figura 12 - Paciente # 15 - broncoscopia realizada 60 dias após o término do tratamento mostrando redução do volume da lesão de aproximadamente 75%.

Apesar da melhora clínica observada, progressão local de doença foi constatada após 5 meses do início do tratamento com BEATD, com evolução para óbito.

5.3 ANÁLISE DA RESPOSTA CLÍNICA

Dos 31 pacientes, 21 (68%) apresentaram algum tipo de sintoma ou sinal clínico, que levou à realização de broncoscopia, com o diagnóstico de lesão endotraqueal ou endobrônquica.

Hemoptise foi o sinal clínico que levou 13 pacientes a serem submetidos à broncoscopia, sendo efetuado o diagnóstico de lesão endotraqueal ou endobrônquica. A escala de Speiser foi usada para classificação de intensidade do sinal. Na Tabela 8, temos o grau de intensidade de hemoptise antes e após a realização do tratamento, nas avaliações clínicas periódicas.

Tabela 8- Número e porcentagem de pacientes que apresentaram hemoptise, antes e após a realização do tratamento.

índice de Speiser	pré- braquiterapia		pós- braquiterapia	
	n	%	n	%
0	0	0	9	68
1	2	15	2	16
2	7	55	1	8
3	4	30	1	8
4	0	0	0	0
Total	13	100	13	100

Legenda: n: número de pacientes

Melhora no grau de hemoptise foi observada em 12 dos 13 pacientes (92%), sendo que o tempo mediano de duração da melhora, avaliado em 9 dos 13 pacientes foi de 5,6 meses.

Um paciente apresentou dispnéia associada com hemoptise, grau 3 na escala de Speiser, não apresentando melhora com o tratamento.

Dispnéia isolada foi o sintoma apresentado por 7 pacientes. Melhora no grau do sintoma foi avaliada de maneira subjetiva no interrogatório clínico durante as consultas de revisão e por radiografia de tórax. Quatro pacientes referiram melhora com o tratamento (57%), sendo que 2 pacientes referiram que o sintoma permaneceu inalterado. Na Figura 13 temos radiografias de controle antes e após a realização do tratamento, mostrando melhora radiológica.

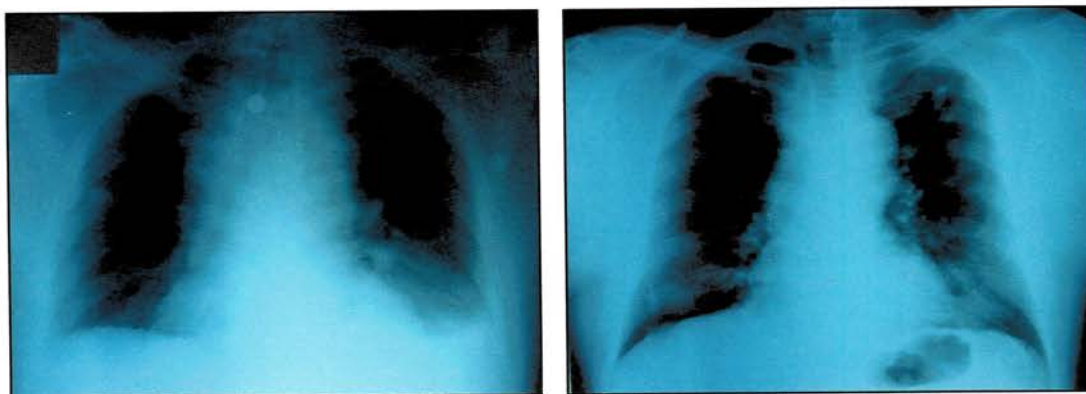


Figura 13- Radiografias de paciente com lesão em brônquio fonte esquerdo, com quadro de dispnéia associada, realizadas antes e após 30 dias do término do tratamento, mostrando melhora radiológica.

Nos restantes 11 pacientes (32%), o diagnóstico de lesão endotraqueal ou endobrônquica foi feito por suspeita de recidiva tumoral ou

metástase em radiografias ou tomografias torácicas de controle, que levaram à realização de broncoscopias.

5.4 ANÁLISE DE COMPLICAÇÕES

Analizamos as complicações próprias desta modalidade terapêutica, como hemoptise fatal, fístulas e estenoses brônquicas. O índice geral de tais complicações foi de 16,1%, com ocorrência de 5 casos:

- **hemoptise fatal:** um paciente (3,2%) portador de lesão recidivada pós-cirurgia, localizada em traquéia e brônquio fonte direito (coto brônquico), foi submetido a BEATD exclusiva, com dose total de 22,5 Gy, e $V_{100\%}$ de 32,3 cm³, apresentando quadro de hemoptise fatal, como causa do óbito, seis meses após o término do tratamento.
- **fístula:** um paciente (3,2%) portador de metástase de carcinoma de laringe, localizada em terço médio de traquéia, foi submetido a tratamento com associação de radioterapia externa, com dose de 36 Gy, com fração diária de 2 Gy e BEATD com dose total de 15 Gy e $V_{100\%}$ de 23,5 cm³. Após 14 meses, o paciente apresentou quadro de fístula traqueoesofágica.
- **estenose:** estenose brônquica foi constatada em 3 pacientes (9,6%). Um dos pacientes era portador de lesão em traquéia, sendo

que os dois pacientes restantes apresentavam lesões situadas em brônquio de lobo inferior esquerdo. Dois pacientes receberam tratamento com BEATD isolada, com doses de 22,5 Gy e 15 Gy e $V_{100\%}$ de respectivamente 39,4 cm³ e 22,1 cm³ .

O paciente portador de lesão em traquéia recebeu tratamento combinado de radioterapia externa e BEATD com dose de 15 Gy, e $V_{100\%}$ de 38,5 cm³ . O mesmo desenvolveu quadro de traqueomalácea, com estenose severa de traquéia e quadro grave de insuficiência respiratória que motivou o óbito após 41 meses do início do tratamento.

Pneumonia foi constatada em 3 pacientes (9,6%), após o término do tratamento, sendo todos os casos resolvidos com antibioticoterapia.

5.5 ANÁLISE DE SOBREVIDA

O tempo de sobrevida dos pacientes foi contado a partir do dia da primeira inserção de braquiterapia até a data do óbito. No fechamento do estudo, em 30 de outubro de 2002, dos 31 pacientes estudados, apenas 3 pacientes estavam vivos, com período de seguimento de 14, 7 e 54 meses, sendo que 2 pacientes apresentavam doença em atividade e 1 paciente não apresentava evidência de doença.

Para os 28 pacientes que foram a óbito, o valor da sobrevida mediana foi de 11 meses, com variação de 3 a 49 meses, e sobrevida média

de 16,2 meses com desvio padrão de 12,5 meses. O câncer foi a causa de óbito em 26 pacientes, sendo que 1 paciente apresentou óbito por quadro de hemoptise e 1 paciente por insuficiência respiratória, resultante de estenose de traquéia. A sobrevida média causa-específica (óbito por câncer) foi de 13,4 meses e a mediana de 10,4 meses. Os valores das estimativas da curva de sobrevida, segundo o método de Kaplan-Meier encontram-se no **Anexo 5**.

Para os 19 pacientes portadores de lesões recorrentes, oriundas de neoplasias malignas primárias de pulmão ou traquéia, a sobrevida mediana foi de 6 meses. As causas de óbito foram: progressão local em 14 pacientes (73,7%), progressão local e metástase à distância em 3 pacientes (15,6%) e hemoptise fatal em 1 paciente (5,2%). Um paciente (5,2%) apresentava-se vivo sem evidência de doença, na data da última avaliação, com sobrevida de 49 meses.

Com relação aos 12 pacientes portadores de lesões de natureza metastática, a sobrevida mediana foi de 17 meses. As causas de óbito foram: metástases pulmonares disseminadas em 4 pacientes (33,3%), metástases ósseas e pulmonares em 2 pacientes (16,6%), progressão de doença local e metástase cerebral em 2 pacientes (16,6%), metástase hepática e pulmonar em 1 paciente (8,3%) e insuficiência respiratória por traqueomalácia em 1 paciente (8,3%). Na data da última avaliação, 2 pacientes apresentavam-se vivos, com doença pulmonar disseminada e período de sobrevida de 7 e 14 meses.

Na Tabela 9, temos a probabilidade de sobrevida acumulada em 12 e 24 meses referentes às variáveis demográficas, técnicas e clínicas estudadas

Tabela 9- Probabilidade de sobrevida acumulada por variáveis.

variável	categoria (n)	Prob. de sobrevida acumulada		p log rank
		12 meses(%)	24 meses(%)	
sexo	masculino (27)	50,9	21,3	0,070
	feminino (04)	0,0	0,0	
idade	≥60 anos (17)	28,6	14,3	0,455
	<60 anos (14)	57,0	21,7	
RB	≥50% (23)	52,2	21,7	0,038
	<50% (08)	14,3	0,0	
p.status	≥ 70 (17)	81,2	34,9	<0,001
	<70 (14)	0,0	0,0	
histologia	CEC (24)	45,8	10,1	0,830
	não CEC (07)	34,3	0,0	
indicação	recorrência (19)	33,3	5,56	0,140
	metástase (12)	58,7	30,2	
rxt ext.	sim (07)	71,4	42,8	0,020
	não (24)	35,9	10,2	
volume	≥18,9 cm ³ (17)		45,7	0,140
	<18,9 cm ³ (14)		42,8	

Legenda: n: número de pacientes, **Prob:** probabilidade, **RB:** resposta broncoscópica, **p. status:** performance status, **CEC:** carcinoma espino celular, **rxt. ext.:** radioterapia externa, **cm³:** centímetro cúbico

Resposta broncoscópica igual ou superior a 50%, índice de *performance status* igual ou superior a 70 e tratamentos executados com combinação com radioterapia externa foram as variáveis com valores de p estatisticamente significativos com relação à probabilidade de sobrevida acumulada. A seguir, na figura 14, a curva de sobrevida global:

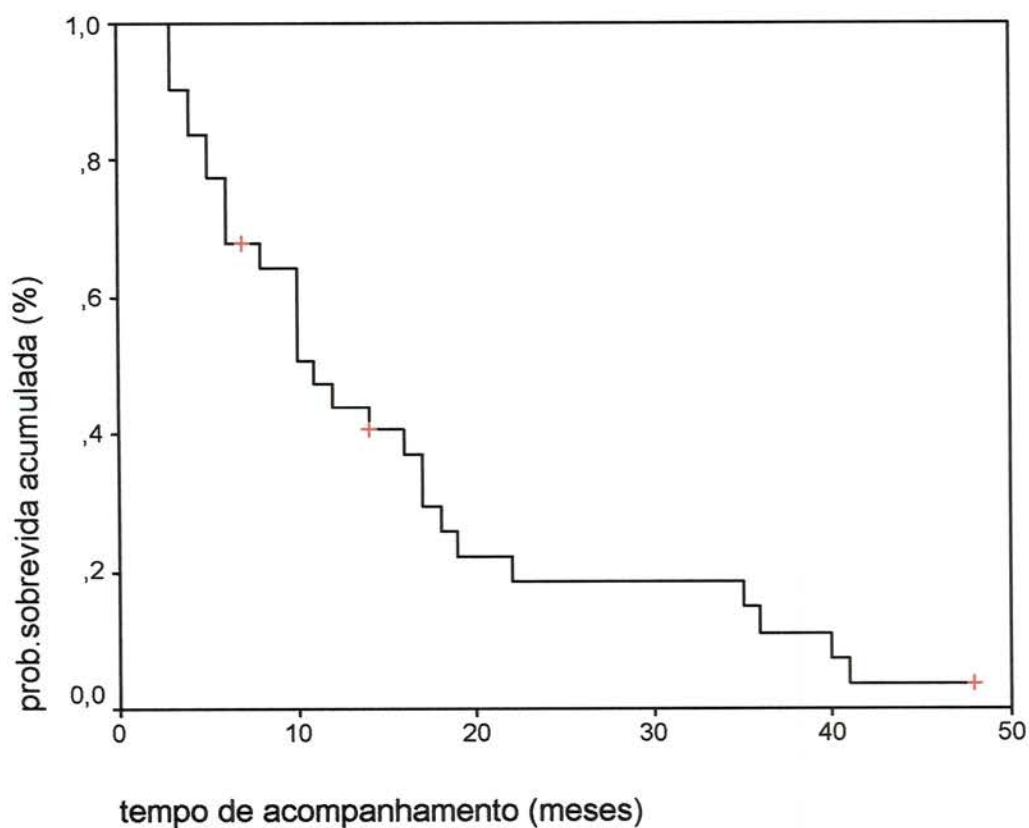
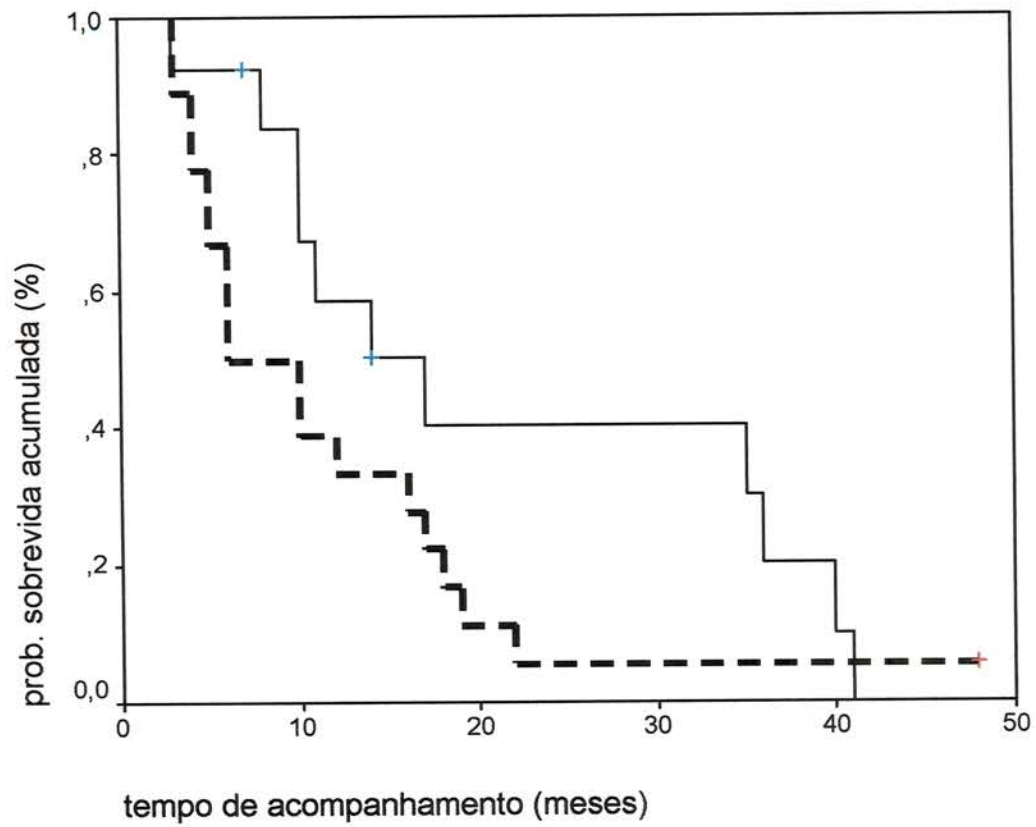


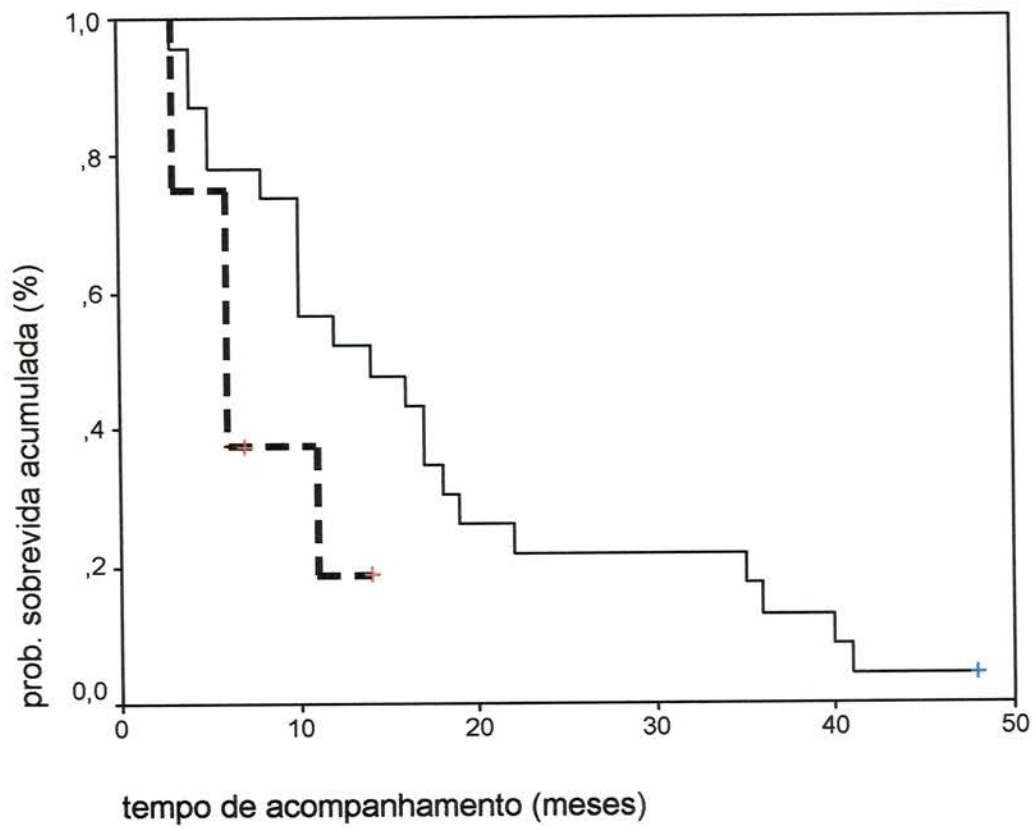
Figura 14- Curva de sobrevida global

Adiante, na figura 15, as curvas de sobrevida para os dois grupos de pacientes, segundo a indicação do tratamento e nas figuras 16, 17 e 18, para as variáveis que apresentaram resultados com significado estatístico em relação à sobrevida:



legenda: — — — recorrência ————— metástases $p = 0,140$

Figura 15- Curva de sobrevida para a variável indicação de tratamento.



legenda: **—** < 50% **—** ≥ 50%

p = 0,038

Figura 16- Curva de sobrevivida para a variável resposta broncoscópica.

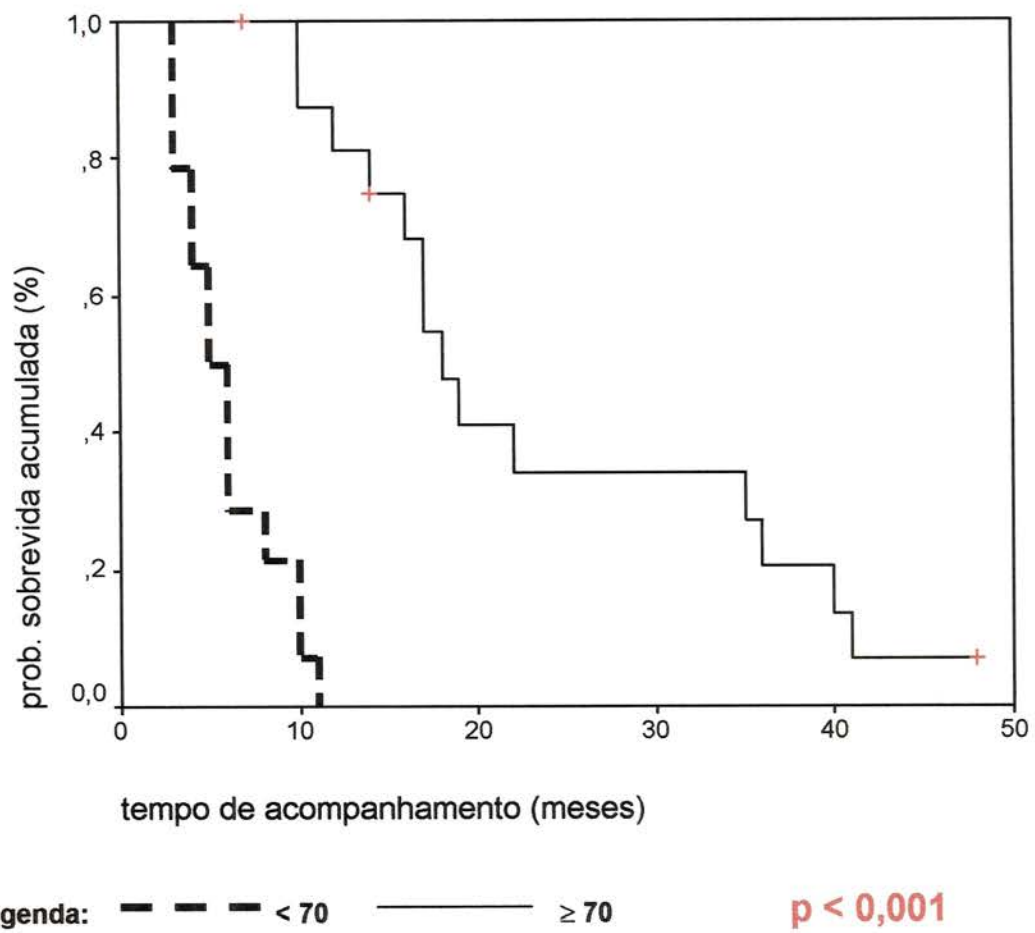
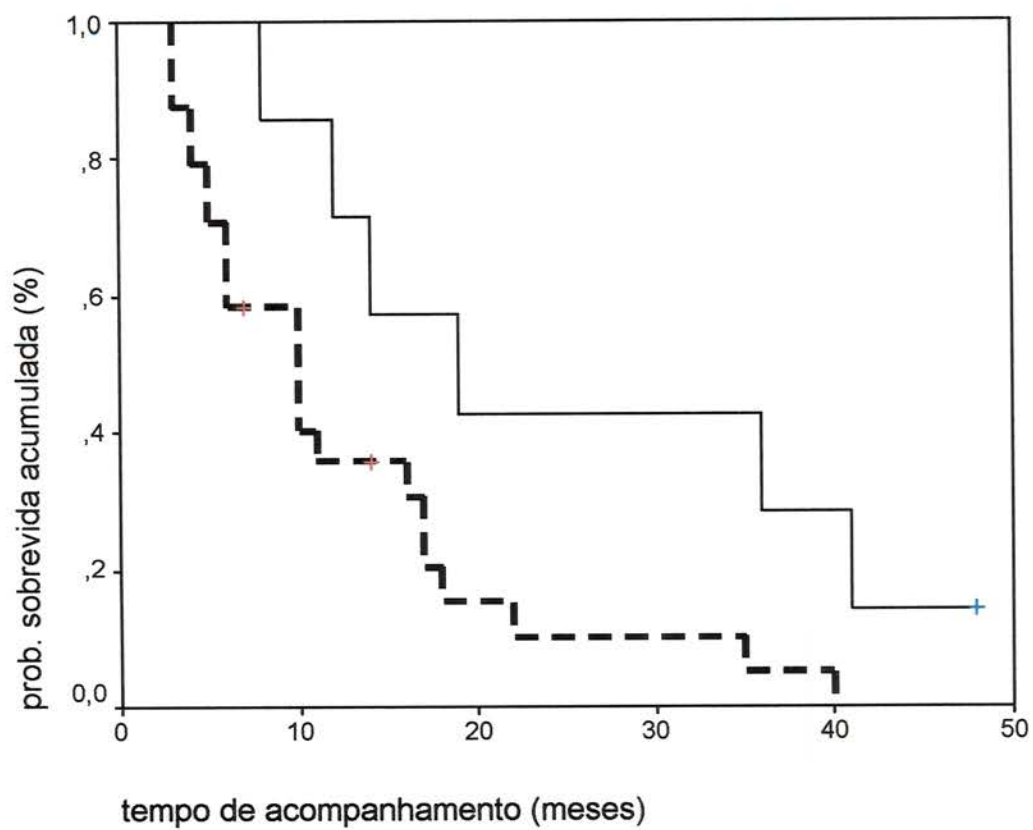


Figura 17- Curva de sobrevida para a variável índice de *performance status*.



legenda : - - - não ——— sim

p = 0,020

Figura 18- Curva de sobrevida para a variável associação com radioterapia externa.

5.6 FATORES PROGNÓSTICOS

5.6.1 Análise univariada

A análise univariada pelo método de Cox (Tabela 10), mostrou que as variáveis índice de *performance status* inferior a 70 e associação com radioterapia externa apresentaram valores com significado estatístico com relação ao risco de óbito.

Tabela 10- Análise univariada (Cox)

variável	categoria	HR _b	IC(95%)	p
sexo	masculino	1	0,123-1,214	0,103
	feminino	0,386		
idade	≥60 anos	1	0,356-1,608	0,469
	<60 anos	0,757		
RB	≥50%	1	0,872-6,571	0,090
	<50%	2,394		
p.status	<70	1	0,009-0,202	<0,001
	≥70	0,044		
histologia	CEC	1	0,415-2,946	0,840
	não CEC	1,106		
indicação	recorrência	1	0,801-3,764	0,162
	metástase	1,737		
rxt. ext.	sim	1	1,054-7,886	0,039
	não	2,883		

Legenda: HR_b: razão de risco bruta, IC: intervalo de confiança, RB: resposta broncoscópica, p. status: performance status, CEC: carcinoma espino celular, rxt. ext.: radioterapia externa

5.6.2 Análise múltipla

Na análise múltipla, utilizando o modelo de Cox, relacionou-se as variáveis que foram estatisticamente significativas na análise univariada. Na análise conjunta apenas o índice de *performance status* foi a variável que mostrou valor prognóstico estatisticamente significativo independente das demais (tabela 11).

Tabela 11- Análise múltipla (Cox)

variável	HR _{aj}	IC (95%)	p
rx _t ext não	1,90	0,667-5,728	0,222
perf. status <70	19,2	0,011-0,241	<0,001

Legenda: HR_{aj}: razão de risco ajustada, IC: intervalo de confiança, rx_t. ext.: radioterapia externa, perf. status: performance status

O risco ajustado de óbito para pacientes com índice de *performance status* inferior a 70 foi 19,2 vezes maior ($p < 0,001$), em relação aos pacientes com valores maiores ou iguais a 70.

6 DISCUSSÃO

A BEATD constitui-se em uma opção terapêutica eficiente no tratamento de lesões endobrônquicas ou endotraqueais selecionadas, decorrentes de recorrências de neoplasias primárias de pulmão, de ocorrência bastante freqüente após um primeiro tratamento com radioterapia externa ou lesões de natureza metastática. A seguir, analisaremos alguns aspectos específicos do método.

6.1 RESPOSTA BRONCOSCÓPICA E CLÍNICA

Obtivemos, no estudo, índice de resposta broncoscópica igual ou superior a 50% em 23 dos 31 pacientes (74,2%), comparável com os obtidos na literatura (69 a 90%). Melhora clínica, relativa ao alívio dos sintomas, foi constatada em 16 dos 21 pacientes (76%). Pela análise dos registros clínicos, foi possível avaliar os índices de melhora relativos à hemoptise e dispnéia, que apresentaram valores de 92% e 57% respectivamente, sendo que, nos estudos analisados, os índices de melhora relativos a esses sintomas específicos apresentam variação de 70 a 100% e 52 a 88%, respectivamente (tabela 1).

Analisamos o uso da BEATD em casos de recorrências endobrônquicas ou endotraqueais decorrentes de lesões neoplásicas primárias de pulmão ou traquéia submetidas a um primeiro tratamento

oncológico. Tal tratamento foi efetuado em 19 dos 31 pacientes analisados, e se constitui em uma das principais indicações analisadas na maioria dos estudos. O índice de resposta broncoscópica igual ou superior a 50% neste grupo de pacientes foi de 73,7%.

O estudo com uma das maiores casuísticas com relação a esta indicação foi efetuado por KELLY et al. (2000). No estudo, foram analisados os resultados em uma série de 175 pacientes com tumores recorrentes primários de pulmão, submetidos a radioterapia externa prévia, em tratamentos efetuados com finalidade curativa. As lesões recorrentes foram consideradas irressecáveis, devidos à posição anatômica em que se situavam ou inoperáveis, pelas condições clínicas dos pacientes, que impossibilitavam tratamento cirúrgico de resgate. Um segundo tratamento com radioterapia externa não pôde ser executado devido à impossibilidade de administração de doses necessárias para controle efetivo da lesão recorrente, em função da dose de radioterapia prescrita no primeiro tratamento ou pelo alto risco potencial de complicações, pela proximidade da lesão com órgãos de risco, como coração, esôfago e medula espinal. A dose empregada de BEATD foi de 15 Gy administrada em número variável de uma inserção (26%), duas inserções (66%), três inserções (7%) e quatro inserções (1%), com dose total acumulativa variável de 15 a 60 Gy. O ponto de cálculo utilizado foi a 6 mm da fonte radioativa para pacientes com lesão endobrônquica, e 7,5 mm para lesões endotraqueais. Coincidentemente com os resultados de nosso estudo, os pacientes apresentaram idade mediana de 60 anos e índice mediano de *performance status* igual a 70.

Dispneia foi o sintoma mais freqüente, observada em 85% dos pacientes, seguida por tosse (76%) e hemoptise (34%). Noventa e cinco por cento dos pacientes apresentavam carcinoma não de pequenas células, com predomínio de carcinoma espinocelular (51%). As lesões localizavam-se predominantemente em pulmão direito (55%) e 9% delas apresentavam um componente traqueal, enquanto 40% estavam localizadas em brônquios principais direito e esquerdo.

Dos 175 pacientes estudados, 150 (85,7%) mostraram melhora clínica, classificada como considerável em 32% e discreta, em 34%. Não foi constatada melhora dos sintomas em 17% dos pacientes, e piora ocorreu em 10% dos casos. O índice de resposta broncoscópica foi classificado como resposta completa em 12% dos pacientes, igual ou superior a 50% em 66%, sem resposta em 20% e com progressão de doença em 2% dos pacientes. A relação entre a sensação de melhora clínica subjetiva, mensurada nas consultas de revisão e resposta broncoscópica mostrou associação com resultado estatisticamente significativo ($p=0,024$), entretanto não foi constatado o mesmo resultado na análise da associação entre alívio dos sintomas e resposta radiológica.

A sobrevida aturial global apresentou valor mediano de 6 meses, variando de 0 a 54 meses. O índice de complicações observado foi de 11%, sendo hemoptise fatal a causa de óbito em 8 pacientes. Em 3 deles, a causa da hemorragia foi atribuível a complicação decorrente diretamente do tratamento. Um paciente apresentou fístula, sendo estenose constatada em 1 paciente.

Os critérios para avaliação de resposta broncoscópica não são uniformes nos estudos analisados. Adotamos neste estudo, como a maioria dos autores, resposta broncoscópica igual ou superior a 50%, em relação ao volume de lesão pré-tratamento, como índice de resposta positiva (SPEISER 1996; SUTEDJA et al. 1992).

Porém, uma limitação importante observada em nosso estudo, e também presente em vários outros na literatura, como o estudo analisado acima, é a determinação da duração do período de resposta broncoscópica. Tal fator necessitaria da realização de broncoscopias repetidas, com biópsias das lesões residuais, o que muitas vezes é bastante difícil em função da piora das condições clínicas dos pacientes, e a possibilidade de produção de fístulas em mucosa brônquica previamente irradiada com altas doses, com a realização de múltiplas biópsias. Em nosso estudo, o número médio de broncoscopias realizadas foi de 6,2 procedimentos por paciente, incluindo as realizadas durante o tratamento.

Avaliação dos resultados clínicos da BEATD com a utilização de outros parâmetros, além da avaliação broncoscópica, foi o objetivo de estudo realizado por GOLDMAN et al. (1993). O autor analisou 19 pacientes tratados com BEATD com dose total de 15 Gy, analisando os seguintes parâmetros clínicos, fisiológicos e psicológicos antes e depois da realização do procedimento: raio X de tórax, tomografia computadorizada de tórax, broncoscopia, teste de avaliação da ventilação e perfusão pulmonar com isótopos e testes de função pulmonar, com mensuração dos volumes inspiratórios e expiratórios. A restituição da ventilação em pulmões ou lobos

com atelectasia foi observada em 69% dos pacientes que apresentavam este sinal clínico, com melhora broncoscópica superior a 50% em 95% dos casos. A pesquisa com isótopos radioativos demonstrou melhora acentuada no grau de ventilação pulmonar na maioria dos pacientes.

A dose biológica efetiva para os tratamentos efetuados em tumores de histologia carcinoma espinocelular (Gy_{10}) foi de 39,4 Gy_{10} para os tratamentos efetuados com 3 inserções de 7,5 Gy, de 22,5 Gy_{10} para os tratamentos efetuados com 3 inserções de 5 Gy e de 72,5 Gy_{10} para tratamentos combinados de radioterapia externa com dose média de 50 Gy e BEATD com dose total de 15 Gy. No presente estudo, a associação com radioterapia externa não se constituiu em variável com valor estatisticamente significativo quando relacionada ao padrão de resposta broncoscópica. SPEISER (1996), constatou o mesmo efeito em seu estudo com relação à resposta clínica, concluindo que a BEATD isolada foi suficiente na obtenção de melhora dos sintomas.

O outro grupo de pacientes analisados em nosso estudo, foi o de portadores de lesões de natureza metastática, sem evidência clínica de lesão em atividade em outros órgãos e no sítio do tumor primário, com 12 pacientes. Tal indicação é muito mais rara na prática clínica, uma vez que esses pacientes são geralmente submetidos a tratamentos com quimioterapia, ou cirurgia, no caso de metástases solitárias pulmonares, sem evidência de outros pontos de lesão sistêmica ou recidiva tumoral no sítio do tumor primário em pacientes com condições clínicas adequadas para o procedimento. O índice de resposta broncoscópica igual ou superior

a 50% para este grupo de pacientes foi de 83,3%. A indicação de BEATD efetuada isoladamente em 8 pacientes (66,6%), ou associada à radioterapia externa em 4 pacientes (33,3%) foi devido a lesões situadas em brônquios centrais ou traquéias, impossibilitando a ressecção cirúrgica para pacientes sem condições clínicas de submeterem-se a toracotomias, lesões não responsivas à quimioterapia ou à imunoterapia e para lesões que causavam obstruções quase completas de brônquios principais, necessitando de desobstrução rápida.

Sete pacientes (58,3%) apresentavam lesão metastática oriunda de tumores primários de cabeça e pescoço inicialmente tratados com cirurgia, radioterapia exclusiva ou combinação dos tratamentos, detectadas em exames radiológicos, nas consultas de revisão clínica.

Dois pacientes (16,6%) eram portadores de adenocarcinomas primários de cólon. O pulmão é o sítio mais comum extra-abdominal de metástases para esse tipo de tumor, sendo observado em 10 a 20% dos casos após tratamentos cirúrgicos considerados curativos (GILBERT et al. 1984), sendo que em 10% dos casos observa-se a ocorrência de metástases solitárias, como nos 2 casos do nosso estudo (McCORMACK et al. 1992; SMITH et al. 1992).

Dois pacientes (16,6%) apresentavam metástases oriundas de neoplasias primárias de rim. A incidência de metástase pulmonar é observada em até 50% dos casos de carcinomas renais (COZZILI et al. 1995). O efeito de terapêuticas locais, como metastectomias e, eventualmente, BEATD é de eficácia discutível, uma vez que geralmente

observa-se o surgimento de outras lesões na evolução clínica (MOUNTAIN et al. 1994; MORROW et al. 1980). Ambos os pacientes do estudo estavam vivos na última avaliação, com sobrevida de 7 e 14 meses, porém com outras metástases pulmonares.

Um paciente (8,3%) apresentou metástase pulmonar de osteosarcoma, localizado em fêmur direito, 26 meses após a amputação. Registra-se a presença de metástase pulmonar em até 80% dos casos na evolução deste tipo de neoplasia (GOORIN et al. 1991; MEYER et al. 1987).

Nenhuma das variáveis demográficas, clínicas ou técnicas analisadas apresentou relação com o padrão de resposta broncoscópica com resultado estatisticamente significativo, incluindo o tipo histológico do tumor. Especificamente com relação a esta variável, talvez a pouca incidência de tumores de histologia diversa de carcinoma espinho celular (22,6%), possa ter influenciado no resultado limítrofe ($p=0,06$) encontrado na análise estatística .

6.2 SOBREVIDA

A sobrevida mediana observada no presente estudo foi de 11 meses, sendo que, entre as variáveis clínicas estudadas, resposta broncoscópica igual ou superior a 50% ($p=0,038$), pacientes com *performance status* igual ou superior a 70 ($p<0,001$) e tratamentos efetuados com associação de BEATD com radioterapia externa ($p=0,020$)

apresentaram resultados com significado estatístico na análise da probabilidade de sobrevida.

O índice de sobrevida em pacientes submetidos ao tratamento com BEATD sem evidência de metástases em outros órgãos, como os analisados no estudo, está, entre outras variáveis, relacionada ao grau de remissão da lesão endobrônquica ou endotraqueal. Para os pacientes que obtiveram resposta broncoscópica igual ou superior a 50%, a sobrevida mediana foi de 14 meses e de 8 meses para os pacientes em que foi observada doença estável ou progressiva.

Esta relação entre resposta broncoscópica e sobrevida foi também observada no estudo de KELLY et al. (2000), no tratamento de 175 pacientes portadores de tumores primários de pulmão, com lesão recorrente de localização endobrônquica ou endotraqueal. Para os pacientes que obtiveram resposta broncoscópica igual ou superior a 50%, a sobrevida mediana foi de 7 meses, e de apenas 4 meses para os pacientes com doença estável ou progressiva ($p=0,0032$). MACHA et al. (1995), reportou em seu estudo sobrevida mediana de 7,5 meses para pacientes portadores de neoplasias primárias de pulmão tratados com finalidade curativa sem evidência de lesão metastática, variável de 8,5 meses para os pacientes que obtiveram resposta parcial e de apenas 2,5 meses nos casos de ausência de resposta e progressão de doença.

Entretanto, o impacto da BEATD empregada como técnica de administração de dose de reforço associada com radioterapia externa, em relação aos tratamentos efetuados com radioterapia externa isolada nos

índices de sobrevida, é objeto de controvérsia em outros estudos. SPEISER e SPRATTLING (1993) em estudo com pacientes submetidos a tratamento de neoplasias pulmonares com finalidade curativa e associação de radioterapia externa e BEATD, não observaram diferença estatisticamente significativa nos tratamentos efetuados com associação das duas modalidades terapêuticas em relação ao uso de radioterapia externa isolada.

HUBER et al. (1997) conduziu um estudo prospectivo e randomizado em que efetuou a análise de pacientes que receberam radioterapia externa isolada com 60 Gy e em associação com BEATD, empregada como dose de reforço com 2 inserções de 4,8 Gy calculadas a 1 cm do eixo da fonte radioativa. O índice de controle local foi superior para os tratamentos associados ($p=0,052$), porém, com relação ao índice de sobrevida global, apesar de superior nos tratamentos efetuados com associação de radioterapia externa e BEATD (40 semanas x 33 semanas), não houve diferença com significado estatístico ($p=0,09$).

6.3 COMPLICAÇÕES

6.3.1 Complicações agudas

Complicações agudas observadas durante a execução de BEATD são referidas na literatura, com índice de aproximadamente 3%, e consistem

de pneumotórax, broncoespasmos, hemoptise, pneumonia, arritmias cardíacas e hipotensão (GOLLINS et al. 1994; SPEISER e SPRATTLING 1993). No presente estudo, observamos a ocorrência de 3 casos de pneumonia (9,6%), que foram tratados com sucesso com antibioticoterapia, e que ocorreram após o término do tratamento. Seis pacientes (19%) apresentaram piora transitória de dispnéia durante o tratamento, sendo os casos também resolvidos com medidas clínicas.

Não se observam na literatura estudos radiobiológicos que determinem com precisão a dose de tolerância para a mucosa brônquica, o que poderia servir de orientação no delineamento de esquemas de tratamento no que se refere à profilaxia de complicações graves. A seguir analisaremos aspectos específicos relacionados a cada uma delas.

6.3.2 Hemoptise fatal

A ocorrência de hemoptise fatal se constitui na mais séria das complicações relacionadas ao tratamento. Usualmente é causada pela erosão da parede da artéria pulmonar direita ou esquerda, com o extravasamento da hemorragia para o interior da árvore brônquica, usualmente na região dos lobos superiores, devido à proximidade com as artérias pulmonares.

Em nosso estudo, 1 paciente (3,1%) apresentou quadro de hemoptise fatal, sendo o tratamento efetuado com BEATD isolada, com dose total de 22,5 Gy, com lesão situada em terço inferior de traquéia e

brônquio fonte direito (coto brônquico), decorrente de recidiva após um primeiro tratamento com cirurgia (pneumectomia direita) e radioterapia pós-operatória. A ocorrência de hemoptise foi observada 6 meses após o término do tratamento, sendo que o paciente ainda apresentava lesão presente na última avaliação broncoscópica, sendo incluído no grupo com doença estável. Em função deste detalhe, não foi possível determinar com certeza, se a ocorrência da hemoptise foi devido à progressão da lesão ou por uma complicação do tratamento, propriamente dita.

Na literatura observa-se a ocorrência de hemoptise fatal variando de 0 a 32% (tabela 1). Entretanto, é difícil fazer a diferenciação entre a ocorrência da hemoptise como sendo uma complicação do tratamento, ou um efeito da progressão tumoral após o mesmo. (BEDWINEK et al. 1992 e HENNEQUIN et al. 1998) não observaram correlação com a posição anatômica da lesão, fatores técnicos, dose por fração ou associação com radioterapia externa, ao contrário de outros autores (GOLLINS et al. 1994), mas somente com o comprimento total da lesão.

Em um estudo randomizado conduzido por HUBER et al. (1997), a ocorrência de hemoptise fatal foi observada mais freqüentemente em pacientes que receberam dose de reforço com BEATD associada com radioterapia externa em tratamentos executados com finalidade paliativa, em relação aos pacientes que foram tratados somente com radioterapia externa (18,9% versus 14,2%), porém sem valor estatisticamente significativo ($p=0,53$).

SPEISER e SPRATLING em 1993 obtiveram em seu estudo taxa global de hemoptise fatal de 6%, sendo que o tempo decorrido desde a primeira inserção de braquiterapia até a ocorrência da hemoptise foi de aproximadamente 5 meses, observando-se os maiores índices de hemoptise fatal nos pacientes que receberam o tratamento por recidivas tumorais, alcançando valores de 9%. No grupo de pacientes tratados com intenção paliativa, 41% receberam braquiterapia isolada e 59% tratamento combinado com radioterapia externa e BEATD, sendo que a ocorrência de hemoptise fatal foi de respectivamente 5,5% e 4%, sem significado estatístico.

GOLLINS et al. (1994), analisou uma série de 406 pacientes, tratados com BEATD com finalidade paliativa. Desses pacientes, 322 eram portadores de carcinomas não pequenas células de pulmão, localmente avançados, e foram tratados com uma aplicação única variando de 15 a 20 Gy, prescritas a 1 cm do eixo central do cateter. Os pacientes foram avaliados 6 semanas após o término do tratamento.

Hemoptise como causa de óbito foi encontrada em 8% dos pacientes (32/406). A análise multivariada de Cox mostrou que o fator de risco relacionado a essa complicação foi tratamento anterior com laserterapia, administração de um segundo tratamento com braquiterapia e tratamentos combinados com radioterapia externa. Notou-se ainda que em 20 dos 32 pacientes cujo óbito foi devido à hemoptise fatal havia sinais de tumor recidivado ou residual na área de ocorrência da hemoptise. A

ocorrência da complicação foi observada no período de 9 a 12 meses após o término da braquiterapia.

6.3.3 Fístulas

A incidência de fístulas traqueoesofágicas em estudo realizado por MACHA et al. (1995), mostrou índice de ocorrência de 5,3%, com intervalo médio de 3,5 meses após o término do tratamento. Os autores observaram a importância de um exame detalhado de toda a árvore traqueobrônquica e do esôfago, em lesões situadas em traquéia, para a detecção prévia de ulcerações. Presença de invasão tumoral em mucosa esofágica foi considerada fator de alto risco para formação de fístulas com tratamentos com BEATD.

Observamos a ocorrência de 1 caso (3,1%) de fístula traqueoesofágica, sendo que o paciente foi submetido a tratamento com associação de BEATD com dose total de 15 Gy e radioterapia externa. O paciente era portador tumor primário de laringe, tratado com radioterapia exclusiva, e apresentava metástase de 4 cm de extensão em parede anterior de traquéia, em seu terço médio. O tratamento foi efetuado com um cateter standard, e a fístula foi diagnosticada 14 meses após o término do tratamento, não sendo constatada presença de lesão em atividade na broncoscopia, sendo a fístula, talvez, decorrente do contato direto do cateter com a parte membranácea da traquéia, com conseqüente administração de alta dose na parede esofágica.

6.3.4 Estenoses

Trata-se da complicação mais freqüentemente observada nos estudos, com ocorrência variando de 12% até 23% na literatura. Tais complicações são mais observadas cronicamente, após meses ou anos do término do tratamento, podendo apresentarem graus variáveis de gravidade, com ocorrência de traqueomalácea e insuficiência respiratória, nas formas mais graves. A maioria dos casos está relacionada ao tratamento de lesões situadas em traquéia e brônquios principais ($p=0,002$) (HENNEQUIN et al. 1998).

Devido à alta dose recebida pela parede brônquica, acredita-se que a complicação seja devido principalmente à braquiterapia endobrônquica do que a radioterapia externa. No estudo de SPEISER e SPRATTLING (1993) para os pacientes tratados com finalidade paliativa, o índice de ocorrência desta complicação foi de 17% para os pacientes tratados com BEATD exclusiva e de 10% para o grupo tratado com braquiterapia associada com radioterapia externa.

Observamos a ocorrência de estenose em 3 pacientes (9,6%), com lesões situadas em traquéia (1 caso) e brônquio de lobo inferior esquerdo (2 casos) . O paciente que apresentou lesão situada em traquéia foi tratado com o uso de 1 cateter standard, com associação de radioterapia externa, com dose de 50 Gy e BEATD com dose de 15 Gy. Após 41 meses do término do tratamento, o paciente foi a óbito com quadro de insuficiência

respiratória decorrente de traqueomalácia, com estenose brônquica de aproximadamente 90%. Nos outros 2 pacientes, quadro de estenose brônquica moderada foi diagnosticado após 5 e 6 meses do término do tratamento, sem repercussão clínica considerável.

6.3.5 Considerações técnicas

A maneira mais eficiente de melhorar a razão terapêutica da BEATD consiste no aprimoramento técnico e, principalmente, no planejamento de tratamentos com fracionamento adequado. MARSIGLIA et al. (2000), efetuou o tratamento de 34 pacientes portadores de neoplasias pulmonares em estádios iniciais, sem condições clínicas para submeterem-se à cirurgia, com BEATD exclusiva sendo o tratamento composto por 6 frações de 5 Gy prescritas a 1 cm da fonte radioativa, efetuadas com intervalo semanal. Com o uso de tomografia computadorizada, cateteres com asas laterais para impedir o contato direto do mesmo com as paredes brônquicas e planejamento minucioso do tratamento evitando-se altas doses em estruturas vasculares vizinhas à mesma, obteve controle local em 2 anos, em 78% dos pacientes, sem efeitos colaterais graves.

Os casos de complicações graves que resultaram em óbito observados no presente estudo ocorreram com lesões situadas em traquéia ou brônquios fontes, com tratamento efetuado com cateter standard . Embora não tenha sido possível mostrar significado estatístico, todos os casos apresentaram valores de $V_{100\%}$ acima do valor mediano de $18,9 \text{ cm}^3$.

Tais fatores constituem sinais importantes de alerta, e devem ser considerados, na profilaxia de complicações potencialmente fatais.

Com o progresso técnico observado em relação à evolução dos sistemas de planejamento e à introdução de novos modelos de cateteres, o procedimento foi se tornando cada vez mais seguro e refinado. Para os pacientes com lesões situadas em traquéia, tratados com aplicador especial com “asas” laterais (3 casos), que impedem o contato direto do catéter com as paredes da traquéia e principalmente com a sua parte membranácea, não observamos complicações graves.

Outros aspectos de especial importância na prevenção de complicações são: o estudo radiológico prévio da lesão, especialmente em relação às lesões situadas em lobos superiores, em sua relação com as estruturas vasculares vizinhas, o acompanhamento da broncoscopia pelo radioterapeuta e pneumologista, com avaliação em conjunto dos limites anatômicos da lesão e sua localização precisa na árvore traqueobrônquica, além da experiência na execução do procedimento de todo o pessoal técnico envolvido.

7 CONCLUSÕES

Com relação aos objetivos propostos pelo estudo, obtivemos as seguintes conclusões:

- **resposta broncoscópica:** BEATD mostrou ser uma opção terapêutica eficiente para o tratamento de lesões com volume principal situado em localização endotraqueal ou endobrônquica. O índice de resposta broncoscópica igual ou superior a 50% em relação ao volume da lesão inicial, utilizado como parâmetro de resposta positiva, foi de 74,2% , comparável ao observado na literatura;
- **resposta clínica:** O índice global de melhora clínica de 76% foi bastante satisfatório, sendo principalmente observado em relação à hemoptise, avaliada pela escala de Speiser, com melhora observada em 92% dos casos. Dispnéia, avaliada por exame clínico, correlação radiológica e impressão subjetiva do paciente foi de 57%, também compatível com os resultados de literatura;
- **complicações:** A presença de lesões volumosas situadas em vias aéreas centrais, se constituíram em fator de risco para complicações potencialmente fatais. Cinco pacientes (16%) apresentaram complicações classificadas como graves, sendo registrados 1 caso de hemoptise fatal, 1 caso de fístula traqueo-esofágica e 3 casos de estenose brônquica.

- **sobrevida:** a sobrevida mediana global foi de 11 meses e a sobrevida mediana causa-específica, de 10,4 meses. Os pacientes que apresentaram resposta broncoscópica igual ou superior a 50%, índice de *performance status* igual ou superior a 70 e que efetuaram o tratamento em associação com radioterapia externa obtiveram melhores índices de sobrevida com resultados estatisticamente significativos, na análise pelo teste log-rank. Na análise univariada de Cox, índice de *performance status* inferior a 70 e realização de tratamento com BEATD isolada, sem associação com radioterapia externa ($p=0,039$), foram as variáveis clínicas que apresentaram valores com significado estatístico com relação ao risco de óbito. Na análise múltipla, apenas a variável índice de *performance status* inferior a 70, apresentou valor estatisticamente significativo, com risco ajustado de óbito 19,2 vezes maior em relação aos pacientes com índice de igual ou superior a 70 .

8 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Aygun C, Weiner S, Scariato A, Spearman D, Stark L. Treatment of non-small cell lung cancer with external beam radiotherapy and high dose rate brachytherapy. **Int J Radiat Oncol Biol Phys** 1992; 23:127-32.

Bedwinek J, Petty A, Bruton C, Sofield J, Lee L. The use of high dose rate endobronchial brachytherapy to palliate symptomatic endobronchial recurrence of previously irradiated bronchogenic carcinoma and fatal pulmonary hemorrhage. **Int J Radiat Oncol Biol Phys** 1992; 22:23-30.

Burt PA, O'Driscoll BR, Notley HM, Barber PV, Stout R. Intraluminal irradiation for the palliation of lung cancer with high dose rate microselectron. **Thorax** 1990; 45:765-68.

Carvalho HA, Aisen S, Jr. Pedreira WL, Haddad CMK, Chavantes MC, Nadalin W. Braquiterapia endobrônquica de alta taxa de dose – técnica de tratamento. **Revista da imagem** 1998; 20:151-56.

Chang LF, Horvath J, Peyton W, Ling SS. High dose rate afterloading brachytherapy in malignant airway obstruction of lung cancer. **Int J Radiat Oncol Biol Phys** 1994; 28:589-96.

Corsa P, Parisi SS, Raguso A, et al. High dose brachytherapy in endobronchial neoplastic stenosis. **Radiol Med (Torino)** 1997; 94:94-9.

Cotter GW, Lariscy C, Ellingwood KE, Herbert D. Inoperable endobronchial obstructing lung cancer treated with combined endobronchial and external beam irradiation: a dosimetric analysis. **Int J Radiat Oncol Biol Phys** 1993; 27:531-35.

Cox DR. Regression models and life-tables. **J R Stat Soc** 1972; 34:187-22.

Cozzoli A, Milano S, Cancarini G, Zanotelli T, Cosciani Cunico S. Surgery of lung metastases in renal cell carcinoma. **Br J Urol** 1995; 75:445-57.

Dale RG. The application of the linear quadratic theory to fractionated and protracted radiotherapy. **Br J Radiol** 1985;58: 515-28.

Emami B. Three-dimensional conformal radiotherapy in bronchogenic carcinoma. **Semin Radiat Oncol** 1996; 6:92-7.

Fass DE, Armstrong J, Harrison LB. Fractioned high dose rate endobronchial treatment for recurrent lung cancer. **Endocuriether Hypertherm Oncol** 1990; 6:211-15.

Fletcher GH. Cervical radium applicators with screening in the direction of bladder and rectum. **Radiology** 1960; 74:834-42.

Gauwitz M, Ellerbroek N, Komaki R, et al. High dose endobronchial irradiation in recurrent bronchogenic carcinoma. **Int J Radiat Oncol Biol Phys** 1992; 23:397-400.

Gilbert JM, Jeffrey I, Evans M, Kark AE. Sites of recurrent tumors after curative colorectal surgery: implications of adjuvant therapy. **Br J Surg** 1984; 71:203-5.

Goldman JM, Bulman AS, Rathmell AJ, Carey BM, Muers MF, Joslin CA. Physiological effect of endobronchial radiotherapy in patients with major airway obstruction. **Thorax** 1993; 48:110-14.

Gollins SW, Burt PA, Barber PV, Stout R. High dose rate intraluminal radiotherapy for carcinoma of the bronchus: outcome of treatment of 406 patients. **Radiother Oncol** 1994; 33:31-40.

Goorin AM, Shuster JJ, Baker A, Horowitz ME, Meyer WH, Link MP. Changing patterns of pulmonary metastases with adjuvant chemotherapy in patients with osteosarcoma: results from the multi-institutional osteosarcoma study. **J Clin Oncol** 1991; 9:600-5.

Greene FL. **AJCC Cancer Staging Handbook**. 6th ed. New York: Springer Verlag; 2002; p.189-204: Lung cancer.

Gustafson G, Vincini F, Freedman L, et al. High dose rate endobronchial brachytherapy in the management of primary and recurrent bronchogenic malignancies. **Cancer** 1995; 75:2345-50.

Hennequin C, Tredaniel J, Chevret S, et al. Predictive factors for late toxicity after endobronchial brachytherapy: a multivariate analysis. **Int J Radiat Oncol Biol Phys** 1998; 42:21-27.

Henschke UK. Interstitial implantation in the treatment of primary bronchogenic carcinoma. **Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med** 1959; 79:981-87.

Henschke UK. Afterloading applicator for radiation therapy of carcinoma of the uterus. **Radiology** 1960; 74:834-46.

Henschke UK, Hilaris BS, Mahan GD. Afterloading in interstitial and intracavitary radiation therapy. **Amer J Roentgenol** 1963; 90:386-95.

Huber RM, Fischer R, Hautmann H, et al. Palliative endobronchial brachytherapy for central lung tumors. **Chest** 1995; 107:463-70.

Huber RM, Fischer R, Hautmann H, Pollinger B, Haussinger K, Wendt T. Does additional brachytherapy improve the effect of external irradiation? A prospective, randomized study in central lung tumors. **Int J Radiat Oncol Biol Phys** 1997; 38:533-40.

Ichinose Y, Hara N, Ohta M, et al. Is T factor of the TNM staging system a predominant prognostic factor in pathologic stage I non small-cell lung cancer? A multivariate prognostic factor analysis of 151 patients. **J Thorac Cardiovasc Surg** 1993; 106:90-4.

International Commission on Radiation Units and Measurements. Dose and volume specifications for reporting intracavitary therapy in gynecology. Bethesda, MD: **ICRU;[Report 38]** 1985; 1-16.

International Commission on Radiation Units and Measurements. Prescribing, recording and reporting photon beam therapy (supplement to report 50). Bethesda, MD: **ICRU;[Report 62]** 1999 .

Kaplan EL, Meier P. Nonparametric estimation from incomplete observations. **J Am Stat Assoc** 1958; 53:457-81.

Karnofsky DA. The clinical evaluation of chemotherapeutic agents in cancer. In: Mccloud CM, editor. **Evaluation of chemotherapeutic agents**. New York: Columbia University Press; 1949. p.191-205. [Symposium Microbiology Section].

Kelly JF, Delclos ME, Morice RC, Huaranga A, Allen PK, Komaki R. High-dose-rate endobronchial brachytherapy effectively palliates symptoms due to airway tumors: the 10-year M. D. Anderson Cancer Center experience. **Int J Radiat Oncol Biol Phys** 2000; 48:697-702.

Kernan JD. Carcinoma of the lung and bronchus. Treatment with radon implantation and diathermy. **Arch Otolaryngol** 1933; 17:457-63.

Khanavkar B, Stern P, Alberti W, Nakhosteen JA. Complications associated with brachytherapy alone or with laser in lung cancer. **Chest** 1991; 99:1062-65.

Le Chevalier, Arriagada R, Quoix E, et al. Radiotherapy alone versus combined chemotherapy and radiotherapy in non resectable non small cell lung cancer: first analysis of a randomized trial in 353 patients. **J Natl Cancer Inst** 1991; 83:417-23.

Lea DE. A theory of the action of radiation on biological materials capable of recovery. **Br J Radiol** 1938; 11: 554-66.

Macha HN, Koch K, Stadler M, Schumacher W, Krumhaar D. New technique for treating occlusive and stenosing tumors of the trachea and main bronchi; endobronchial irradiation by high dose iridium-192 combined with laser canalization. **Thorax** 1987; 42:511-15.

Macha HN, Wahlers B, Reichle C, von Zwehl D. Endobronchial radiation therapy for obstructing malignances; ten years experience with iridium-192 high dose radiation brachytherapy afterloading technique in 365 patients. **Lung** 1995; 173:271-80.

Marin LA, Smith CE, Langton MY, Quashie D, Dillehay LE. Response of glioblastoma cell lines to low dose irradiation. **Int J Radiat Oncol Biol Phys** 1991; 21: 397 – 402.

Marsh BR, Colvin DP, Zinreich ES, Jackson JF, Lee DJ. Clinical experience with endobronchial implant. **Radiology** 1993; 189:147-50.

Marsiglia H, Baldeyrou P, Lartigau E, et al. High-dose-rate brachytherapy as sole modality for early-stage endobronchial carcinoma. **Int J Radiat Oncol Biol Phys** 2000; 47:665-72.

Mcbride WH, Withers HR. **Principles and Practice of Radiation Oncology**.
In: *Cancer Biology*. 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2003.
p 96: Biologic basis of radiation therapy.

McCormack PM, Burt ME, Bains MS, Martini N, Rusch VW, Ginsberg RJ.
Lung resection for colorectal metastases, 10 years results. **Arch Surg** 1992;
127:1043-46.

Mehta MP, Petereit D, Chosy L, et al. Sequential comparasion of low dose
rate and hyperfractioned high dose rate endobronchial radiation for
malignant airway occlusion. **Int J Radiat Oncol Biol Phys** 1992; 23:133-9.

Mendiondo AO, Dillon M, Beach LJ. Endobronchial brachytherapy in the
treatment of recurrent bronchogenic carcinoma. **Int J Radiat Oncol Biol
Phys** 1983; 9:579-82.

Meyer WH, Schell MJ, Jumar AP, et al. Thoracotomy for pulmonary
metastatic osteosarcoma: an analysis of prognostic indicators of survival.
Cancer 1987; 59:374-79.

Miller JI Jr, Phillips TW. Neodymiun: YAG laser and brachytherapy in the
management of inoperable bronchogenic carcinoma. **Ann Thorac Surg**
1990; 50:190-96.

Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer. **Estimativas de incidência e mortalidade por Câncer no Brasil, 2002**. Rio de Janeiro: INCA; 2002. p.23: Câncer de pulmão.

Morrow CE, Vassilopoulos PP, Grage TB. Surgical resection for metastatic neoplasms of the lung: experience at the University of Minnesota Hospitals. **Cancer** 1980; 45:2981-5.

Mountain CF, McMurtrey MJ, Hermes KE. Surgery for pulmonary metastasis: a 20-year experience. **Ann Thorac Surg** 1994; 38:323-30.

Nag S, Abitbol AA, Anderson LL, et al. Consensus guidelines for high-dose-rate remote brachytherapy in cervical, endometrial and endobronchial tumors. **Int J Radiat Oncol Biol Phys** 1993; 27:1241-4.

Nori D, Allison R, Kaplan B, Samala E, Osian A, Karbowitz S. High dose rate intraluminal irradiation in bronchogenic carcinoma. **Chest** 1993; 104:1006-11.

Nori D, Hilaris BS, Martini N. Intraluminal irradiation in bronchogenic carcinoma. **Surg Clin North Am** 1987; 67:1093-102.

Ofiara L, Roman T, Schwartzman K, Levy RD. Local determinants of response to endobronchial high dose rate brachytherapy in bronchogenic carcinoma. **Chest** 1997; 112:946-53.

Ornadel D, Duchesne G, Wall P, Ng A, Hetzel M. Defining the roles of high dose rate endobronchial brachytherapy and laser resection for recurrent bronchial malignancy. **Lung Cancer** 1997; 16:203-13.

Parker SL, Tong T, Bolden S, Wingo PA. Cancer statistics, 1997. **Cancer J Clin** 1997; 47:5-27.

Paterson R, Parker HM. A dosage system for interstitial radium therapy. **Br J Radiol** 1938; 1:252-340.

Perez CA, Stanley K, Rubin P, et al. A prospective randomized study of various irradiation doses and fractionation schedules in the treatment of inoperable non-oat-cell carcinoma of the lung. **Cancer** 1980; 45:2744-53.

Pisch J, Villamena PC, Harvey JC, Rosenblatt E, Mishra S, Beattie EJ. High dose rate endobronchial irradiation in malignant airway obstruction. **Chest** 1993; 104:721-25.

Pool JL. Bronchoscopy in the treatment of lung cancer [Brief communication]. **Trans Am Bronchosesoph Assoc** 1961; 41:128-36.

Rosenzweig KE, Sim SE, Mychalczak B, Braban LE, Schindelheim R, Leibel AS. Elective nodal irradiation in the treatment of non-small-cell lung cancer with three-dimensional conformal radiation therapy. **Int J Radiat Oncol Biol Phys** 2001; 50:681-85.

Saito M, Yokoyama A, Kurita Y, Uematsu T, Miyao H, Fujimori K. Treatment of roentgenographically occult endobronchial carcinoma with external beam radiotherapy and intraluminal low dose rate brachytherapy. **Int J Radiat Oncol Biol Phys** 1996; 34:1029-35.

Saw CB, Korb LJ, Pawlicki T, Wu A. Dose volume assessment of high dose rate iridium endobronchial implants. **Int J Radiat Oncol Biol Phys** 1996; 34:917-22

Schray MF, McDougall JC, Martinez A, Edmundson GK, Cortese DA. Management of malignant airway obstruction: clinical and dosimetric considerations using an iridium-192 afterloading technique in conjunction with neodymium-yag laser. **Int J Radiat Oncol Biol Phys** 1985; 11:403-9.

Seagren SL, Harrell JH, Horn RA. High dose rate intraluminal irradiation in recurrent endobronchial carcinoma. **Chest** 1985; 88:810-4.

Sim S, Rosenzweig KE, Schindelheim R, Ng KK, Leibel SA. Induction chemotherapy plus three-dimensional conformal radiation therapy in the definitive treatment of locally advanced non-small cell lung cancer. **Int J Radiat Oncol Biol Phys** 2001; 51:660-65.

Smith JW, Fortner JG, Burt M. Resection of hepatic and pulmonary metastases from colorectal cancer. **Surg Oncol** 1992; 1:399-404.

Speiser B, Spratling L. Intermediate dose rate remote afterloading brachytherapy intraluminal control of bronchogenic carcinoma. **Int J Radiat Oncol Biol Phys** 1990; 18:1443-48.

Speiser B, Spratling L. Remote afterloading brachytherapy for the local control of endobronchial carcinoma. **Int J Radiat Oncol Biol Phys** 1993; 25:579-87.

Speiser B. The role of endobronchial brachytherapy in patients with lung cancer. **Clin Pulmonary Med** 1996; 2:344-52.

Steel GG, Deacon JM, Duchesne GN et al. The dose-rate effect in human tumor cells. **Radiother Oncol** 1987; 9: 299 -310

Stout R. Endobronchial brachytherapy. **Lung Cancer** 1993; 9:295-300.

Sur R, Mahomed G, Pacella J. Initial report on the effectiveness of high dose rate brachytherapy in the treatment of hemoptysis in lung cancer. **Endocuriether Hypertherm Oncol** 1995; 11:101-6.

Sutedja G, Baris G, Schaake-Koning C, van Zandwijk N. High dose rate brachytherapy in patients with local recurrences after radiotherapy of non small cell lung cancer. **Int J Radiat Oncol Biol Phys** 1992; 24:551-53.

Tredaniel J, Hennequin C, Zalcmann G, et al. Prolonged survival after high-dose-rate endobronchial radiation for malignant airway obstruction. **Chest** 1994; 105:767-72.

Willis RA. **The spread of tumors in the human body**. In: Pathology metastases. 3rd ed. London: Butterworths; 1973. p.169: Secondary tumors of the lungs.

Wynder EL. Tobacco as a cause of lung cancer: some reflections. **Am J Epidemiol** 1997; 146:687-94.

Younes RN. **Câncer de pulmão: prevenção, diagnóstico e tratamento. experiência de tratamento do Hospital do Câncer A. C. Camargo.** São Paulo: editoração gráfica MBC; 2001. p.39:Câncer de pulmão não pequenas células: visão geral.

Zajac AJ, Kohn ML, Heiser D, Peters JW. High-dose rate intraluminal brachytherapy in the treatment of endobronchial malignancy. **Radiology** 1993; 187:571-75.