7 RADIOTERAPIA TRIDIMENSIONAL CONFORMACIONAL NO CÂNCER DE PULMÃO. INDICAÇÕES E RESULTADOS

Heloisa de Andrade Carvalho
Médica Supervisora do Serviço de Radioterapia do Hospital das Clínicas da FMUSP

Introdução

Desde o início da utilização das radiações ionizantes no tratamento de diversas afecções, a grande limitação da radioterapia foi a preservação dos tecidos normais irradiados. Ainda hoje, este é o grande desafio da radioterapia: o equilíbrio ideal entre a capacidade de lesar o tumor, com um mínimo de danos aos tecidos normais. Vários recursos podem ser utilizados com esta finalidade, entre eles, podemos citar o hiperfracionamento da dose ou fracionamento acelerado, como exemplos de recursos radiobiológicos e recursos técnicos, entre eles, a radioterapia tridimensional conformacional (RT-3D).

As últimas 2 décadas se destacaram com o grande desenvolvimento tecnológico, tanto na área de equipamentos quanto de informática, propiciando melhor visualização e compreensão dos tratamentos em uso. Através da integração de exames de imagem com *softwares* de simulação e planejamento radioterápico, o desenvolvimento das técnicas de irradiação foi intenso, permitindo aos profissionais da área, melhor delimitação do volume alvo e órgãos de risco e com isto, incrementar a qualidade dos tratamentos.

A radioterapia tridimensional conformacional é uma radioterapia de alta precisão, que conforma a dose de radiação ao volume tridimensional do tumor e órgãos adjacentes. Existe maior homogeneidade de dose no tumor com melhor preservação dos tecidos normais.

Em relação aos tumores de pulmão, esta técnica se mostra particularmente útil, uma vez que, além do pulmão ser um órgão de tolerância relativamente baixa à radiação, os pacientes portadores de câncer de pulmão, muitas vezes, apresentam outras comorbidades pulmonares associadas. A técnica de tratamento tridimensional permite definir com maior precisão o volume tumoral e dose a ser administrada, com quantificação do volume de pulmão normal irradiado acima das doses de tolerância. Outros órgãos considerados limitantes ou de risco nessa região são o coração, esôfago e medula espinhal que, igualmente podem ser melhor visualizados e conseqüentemente protegidos. Dessa maneira, pode-se prevenir ou minimizar efeitos deletérios da radiação sobre os tecidos sadios.

Indicações

A grande vantagem da RT-3D é a possibilidade de se aumentar a taxa terapêutica. Isto é, aumentar a dose tumoricida sem no entanto aumentar as chances de complicações, por irradiação excessiva de tecidos sadios. Nos tratamentos convencionais, consegue-se administrar doses máximas de 60 a 66Gy, com chances de 10% de controle local em 2 anos e sobrevida em 5 anos menor que 10%[1, 2]. Para se atingir resposta completa em tumores de pulmão maiores que 3cm de diâmetro, doses além de 75Gy seriam necessárias[3, 4] (tabela1,). Como a grande maioria dos tumores irradiados são do estádio III, provavelmente, esta é uma das causas das baixas taxas de controle local, mesmo com

Tabela 1
Efeitos da dose total de irradiação na sobrevida livre de doença local (Martel et al.[4])

Sobrevida livre de doença local (%)			
Dose	**12 meses**	**24 meses**	**30 meses**
65Gy	53	26	26
75Gy	81	61	38
Dose projetada para 50% SVLDL	64Gy	72Gy	85Gy

Legenda:
SVLDL = Sobrevida livre de doença local

a combinação quimio / radioterapia, considerada o atual padrão de tratamento para os tumores de pulmão estádio III (controle local de apenas 16%[5]). Além disso, existem evidências de uma relação entre o controle local e o desenvolvimento metástases hematogênicas[6, 7]. Para se incrementar essa dose, escalonamento gradual deve ser feito, até se estabelecer o limite máximo de tolerância dos tecidos. Espera-se que, com o auxílio da RT-3D, maiores taxas de controle local sejam atingidas com a possibilidade de se administrar, com segurança, doses acima de 70 a 80Gy e provável melhora na sobrevida dos pacientes com câncer de pulmão.

As principais indicações da RT-3D no câncer de pulmão incluem:

• Pacientes com limitação da função pulmonar que contra-indique cirurgia e/ou irradiação de grandes volumes de pulmão. Pacientes com tumores localizados (estádios I e II), sem condições clínicas ou recusa à cirurgia podem se beneficiar da radioterapia[8]. Nessas situações, devido à limitação do próprio paciente, a RT-3D tem mais valor que a convencional, no aspecto de preservação do pulmão sadio.

• Na associação com cirurgia e/ou quimioterapia, a RT-3D deve ser considerada. A combinação de tratamentos aumenta a toxicidade terapêutica e a tentativa de minimizar o efeito da radiação sobre os tecidos sadios, pode aumentar a tolerância ao tratamento.

• A RT-3D normalmente não é indicada em tratamentos paliativos, devido à alta relação custo/benefício. Entretanto, pode ser particularmente útil na reirradiação de pacientes com perspectiva de vida maior que 6 meses.

Técnica de planejamento e tratamento

Para programação da RT-3D, realiza-se tomografia computadorizada de todo o tórax, nas condições de tratamento para posterior reconstrução tridimensional. Essas condições incluem: retificação da mesa de exame, posição de tratamento, inclusão de todo o contorno do paciente nos cortes tomográficos (que devem ser de 0,5cm de espessura no volume tumoral) e contraste endovenoso principalmente nas lesões centrais que se confundem com os grandes vasos.

As imagens são transportadas via cabo, disco ou *scanner* para o sistema de planejamento. Todos os volumes de interesse são delimitados e procede-se ao planejamento propriamente dito, que consiste na distribuição dos campos de irradiação de forma a englobar da melhor maneira possível o volume alvo, com avaliação mais fidedigna das doses nos volumes de tecidos normais (Figuras 1 a 3). Em centros onde existe disponibilidade de *SPECT (single positron emission computed tomography) scan* ou *18F-FDG PET (fluoro-2-deoxiglucose positron emission tomography)*, o conceito de "volume alvo biológico" acaba restringindo ainda mais os volumes irradiados, permitindo a administração de doses mais elevadas que as usuais[10, 11].

A reprodução diária do tratamento exige imobilização adequada do paciente e parâmetros técnicos definidos através do planejamento 3D e radiografias de checagem.

Resultados

Os resultados preliminares da utilização de RT-3D no tratamento do câncer de pulmão parecem promissores. A tabela 2 apresenta uma comparação entre os resultados com RT-3D e outros esquemas de irradiação para carcinoma de pulmão não de pequenas células[12, 13].

Armstrong e cols.[14] relataram 27% de controle local em 5 anos num grupo de 38/45 pacientes trata-

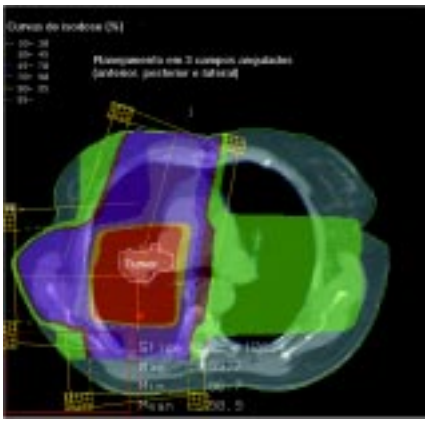

Figura 1

Isodoses de radiação sobrepostas em vista axial no tumor (volume alvo) e demais estruturas de risco. Neste corte, o volume de pulmão irradiado recebe cerca de 50% da dose prescrita. Esta visão não permite avaliação tridimensional do tratamento.

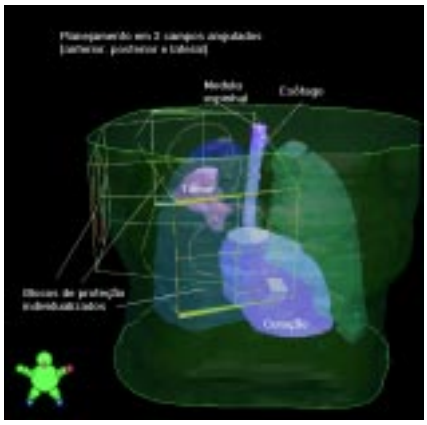

Figura 2

Reconstrução tridimensional das imagens feita pelo sistema de planejamento. Visualiza-se o tumor, os pulmões, coração, esôfago e medula espinhal. Através desta reconstrução podem ser obtidos histogramas dose-volume que permitem a quantificar os volumes das estruturas de interesse que recebem determinada dose.

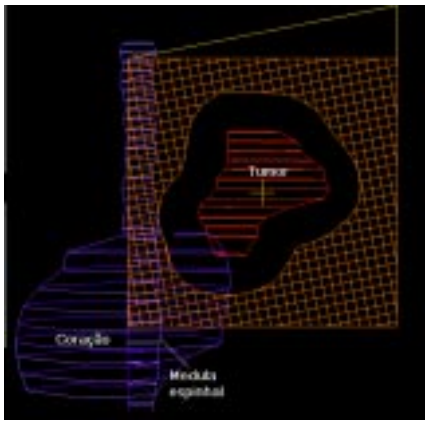

Figura 3

Visão de um dos campos de tratamento com proteção individualizada e conformada ao volume tumoral.

Tabela 2 - Comparação das taxas de sobrevida com diversos esquemas de irradiação para carcinoma não de pequenas células do pulmão (adaptado de Leibel[6] apud Emami[9]).

			Sobrevida	
Estudo	**Tratamento**	**Nº pacientes**	**Mediana (meses)**	**2 anos (%)**
CALGB	60Gy	78	8,7	13
CALGB	QT + 60Gy	78	13,8	24
RTOG	69,6Gy hiperfrac.	89	13,0	29
MSKCC	RT-3D	45	16,5	33

Legenda: CALGB = Cancer and Leukemia Group B; RTOG = Radiation Therapy Oncology Group; MSKCC = Memorial Sloan-Kettering Cancer Center; QT = quimioterapia; hiperfrac. = radioterapia hiperfracionada, RT-3D = radioterapia tridimensional conformacional.

dos com dose mediana de 70,2Gy. A sobrevida mediana dos 45 pacientes foi de 15,7 meses, sobrevida em 2 anos de 32% e em 5 anos de 12%. O seguimento mediano dos 6 pacientes que sobreviveram foi de 43,5 meses.

Robertson e cols.[15] trataram um grupo de 48 pacientes com doses crescentes de radioterapia, de acordo com o volume de pulmão normal irradiado (69,3 a 92,4Gy). Observaram toxicidade aguda severa do tratamento em apenas 2 casos, representada por esofagite actínica (receberam 63Gy num volume amplo). Toxicidade tardia, representada por pneumonite actínica, não foi observada. Nos pacientes de alto risco, foi calculado um risco < 20% (com erro β de 0,05) para o desenvolvimento de pneumonite actínica. Em 30/48 pacientes avaliáveis, com seguimento mínimo de 2 anos, 17 apresentaram recidiva local (associada ou não a metástases hematogênicas). Foram irradiadas

apenas as áreas de doença macroscópica visível através da tomografia computadorizada e *SPECT*.

Aplicações clínicas da RT-3D são destacadas em estudo de *CHART* (*combined hyperfractionated accelerated radiotherapy)* que demonstra precisão do tratamento com RT-3D pelo menos 4 vezes maior do que a bidimensional[16]. Também demonstraram que a preservação maior dos tecidos normais permitiu elevação segura da dose.

Em nosso meio, alguns centros já dispõem de tecnologia compatível com a RT-3D e muitos outros já estão se equipando a fim de ampliar o número de indivíduos que poderiam se beneficiar desta técnica. O Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP, vem utilizando RT-3D desde julho de 2000, em casos selecionados de câncer de pulmão. Cinco pacientes foram tratados até o momento, com doses de 60 a 66Gy. Foram selecionados casos iniciais, com contra-indicação clínica para cirurgia e um caso de tumor extenso, próximo aos grandes vasos (IIIB), que recebeu quimioterapia neo-adjuvante. A tolerância imediata foi boa, sem complicações agudas. Um paciente evoluiu com disseminação da doença e óbito (doença local estável) 6 meses após o tratamento (estádio IIIB com quimioterapia neo-adjuvante) e outro (estádio II, sem condições pulmonares para cirurgia), apresentou pneumonia extensa (provavelmente relacionada à pneumonite da área irradiada associada ao quadro prévio de enfisema), controlada clinicamente. Este mantém retração pulmonar restrita ao leito tumoral irradiado, sem evidência de neoplasia com 6 meses de evolução. Os demais pacientes, apresentaram resposta parcial, com seguimento máximo de 2 meses após o término do tratamento, sem complicações até o momento.

Complicações

Os órgãos de risco na irradiação do câncer de pulmão são o esôfago, coração, medula espinhal e pulmão normal. Entre esses, o pulmão é o órgão mais sensível à radiação Como existe a possibilidade de se mensurar mais objetivamente os volumes irradiados de cada órgão bem como a dose recebida, a chance de complicações tardias é diminuída em relação às técnicas bidimensionais. O que se observa, é que o esôfago é o órgão limitante das complicações agudas, geralmente reversíveis, e o pulmão é o órgão crítico das complicações tardias. Entretanto, devido à reserva fisiológica considerável dos pulmões, a relação entre lesão e morbidade depende fortemente do volume de pulmão irradiado. Assim, para pequenos volumes de pulmão irradiados com doses elevadas, as complicações podem não estar relacionadas à restrição de função pulmonar, mas sim com hemorragias e formação de fístulas.

Uma vez contornadas as complicações pulmonares, os demais órgãos passam a ser limitantes da dose de acordo com a localização e extensão do tumor.

Recomenda-se, para um escalonamento de dose adequado, avaliação da dose que será administrada ao volume pulmonar efetivo (volume total dos pulmões menos o volume ocupado pelo tumor) e manutenção da mesma abaixo dos limites de tolerância (considera-se que um volume pulmonar menor que 30% do total possa receber de 25 a 30Gy em pacientes com função pulmonar normal)[17, 18].

Perspectivas futuras

Alguns centros vêm estudando a irradiação com parada respiratória na inspiração profunda ("deep inspiration breath hold") que utiliza RT-3D[19, 20]. Esta técnica visa diminuir a toxicidade pulmonar, através da imobilização do tumor e diminuição da densidade pulmonar, permitindo que doses elevadas de radiação sejam atingidas em tumores extensos. Rosenzweig e cols. apresentaram os resultados de 17/69 pacientes tratados, onde a dose de 81Gy pôde ser administrada com segurança. Com seguimento mediano de 9 meses (16 meses para os vivos), a sobrevida global foi de 27%, com mediana de 11,7 meses[18,]

Resultados com a utilização clínica da radioterapia com modulação da intensidade do feixe (IMRT) devem ser publicados em breve. Esta outra técnica associa o planejamento tridimensional com um tratamento dinâmico onde a energia e dose de radiação podem ser adaptadas aos contornos e inomogeneidades do organismo (ar versus músculo, por exemplo), melhorando ainda mais a qualidade do tratamento.

Tecnologicamente, a radioterapia vive um bom momento. Se considerarmos o câncer de pulmão como

uma doença sistêmica, resta saber se, a possibilidade de aumentos progressivos das doses de irradiação sem lesão aos tecidos normais vai contribuir com o aumento da sobrevida através da melhora do controle local. Deve-se ter em mente, que a manutenção ou melhora da qualidade de vida é fundamental para os pacientes.

Referência Bibliográfica

1.Arriagada R, Le Chevalier T, Quoix E, et al. Effect of chemotherapy on locally advanced non-small cell lung carcinoma. A randomized study of 353 patients. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1991; 20:1183-90.

2.Perez CA, Bauer M, Edelstein S. Impact of tumor control on survival in carcinoma of the lung treated with irradiation. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1986, 12:539-47.

3.Flechter G. Clinical dose-response curves of human malignant epithelial tumours. Br J Radiol 1973; 46:1-12.

4.Martel MK, Ten Haken RK, Hazuka MB. Estimation of tumor control probability parameters from 3-D dose distributions of non-small cell lung cancer patients. Lung Cancer 1999; 24:31-7.

5.Le Chevalier T, Arriagada R, Quoix E. Radiotherapy alone vs. combined chemotherapy and radiotherapy in nonresectable non-small cell lung cancer: First analysis of a randomized trial in 353 patients. J Natl Cancer Inst 1991; 83:417-23.

6.Malissard L, Nguyen TD, Jung GM. Localized adenocarcinoma of the lung: A retrospective study of 186 non-metastatic patients from the French Federation of Cancer Institutes—the Radiotherapy Cooperative Group. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1991; 21:369-73.

7.Dosoretz DE, Galmari D, Rubenstein JH, et al. Local control in medically inoperable lung cancer: An analysis of importance in outcome and factors determining the probability of tumor eradication. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1993; 27:507-16.

8.Kaskowitz L, Graham MV, Emami B, et al. Radiation therapy alone for stage I non-small cell lung cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 27:517-23, 1993.

9.Sibley GS, Jamieson TA, Marks LB, et al. Radiotherapy alone for medically inoperable stage I non-small-cell lung cancer: The Duke experience. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1998; 40:149-54.

10.Choi NC, Fischman S, Aquino A, et al. Biological target volume (BTV) determined with dose response data from the correlation between metabolic rate of glucose (MRG) measured with 18F-FDG PET and pathologic complete response (PCR) in stage III non-small cell lung cancer (NSCLC). Int J Radiat Oncol Biol Phys 2000; 48 (suppl 3): abstract 34.

11.Erdi YE, Yorke ED, Erdi AK, et al. Radiotherapy treatment planning for patients with non-small cell lung cancer using positron emission tomography (PET). Int J Radiat Oncol Biol Phys 2000; 48 (suppl 3): abstract 33.

12.Leibel S. (apud Emami B. Three-dimensional conformal radiation therapy in bronchogenic carcinoma. Sem Radiat Oncol 1996; 6:92-7). 3D CRT for lung cancer. In: Proceedings of the San Francisco Cancer Symposium, February 26 and 27, 1994.

13.Emami B. Three-dimensional conformal radiation therapy in bronchogenic carcinoma. Sem Radiat Oncol 1996; 6:92-7.

14.Armstrong J, Raben A, Zelefsky M, et al. Promising survival with three-dimensional conformal radiation therapy for non-small cell lung cancer. Radiother Oncol 1997; 44:17-22.

15.Robertson JM, Haken RKT, Hazuka MB, et al. Dose escalation for for non-small cell lung cancer using conformal radiation therapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1997; 37:1079-85.

16.McGibney C, Holmberg O, McClean B et al. Dose escalation of chart in non-small cell lung cancer: is three-dimensional conformal radiation therapy really necessary? Int J Radiat Oncol Biol Phys 1999; 45:339-50

17.Emami B, Lyman J, Brown A, et al. Tolerance of normal tissue to therapeutic radiation. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1991; 21:109-22.

18.Burman C, Kutcher GJ, Emami B, et al. Fitting of normal tissue tolerance data to an analytic function. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1991; 21:123-35.

19.Rosenzweig KE, Hanley J, Mychalczak B, et al. Phase I dose escalation study using the deep inspiration breath hold technique to safely increase dose to 81Gy in the treatment of inoperable non-small cell lung cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2000; 48 (suppl 3): abstract 243.

20.Wong JW, Sharpe MB, Jaffray DA, et al. The use of active breathing control (ABC) to reduce margin for breathing motion. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1999; 44:911-19.