

COMPARAÇÃO DOS TRATAMENTOS DO CARCINOMA ESPINOCELULAR AVANÇADO DO ESÓFAGO PELA TELETERAPIA EXCLUSIVA E PELA TELETERAPIA ASSOCIADA À BRAQUITERAPIA

Comparison of treatment using teletherapy (external beam radiation) alone versus teletherapy combined with brachytherapy for advanced squamous cell carcinoma of the esophagus

Renato **SAMEA**, Laercio Gomes **LOURENÇO**

Trabalho realizado no Departamento de Cirurgia Oncológica do Hospital Dr. Arnaldo Vieira de Carvalho. São Paulo, SP, Brasil.

RESUMO - Racional - O câncer do esôfago ainda constitui neoplasia de difícil tratamento e de prognóstico muito ruim. **Objetivo** - Comparar a resposta do tratamento exclusivo com teleterapia isolada versus teleterapia associada à braquiterapia endoluminal de doentes portadores de carcinoma espinocelular avançado do esôfago. **Método** - Foram estudados 49 doentes portadores de carcinoma espinocelular avançado do esôfago médio em estágio clínico III (TNM). Os doentes foram divididos em dois grupos de doentes. O primeiro grupo foi submetido à teleterapia exclusiva com acelerador linear de partículas, dose média de 6000 cGy e o segundo à teleterapia na dose de 5040 cGy associada à braquiterapia endoluminal com Iridium 192 na dose de 1500 cGy. A braquiterapia foi iniciada uma a duas semanas após o término da teleterapia e dividida em três aplicações semanais de 500 cGy. Foram avaliadas as variáveis idade, sexo, raça, hábitos (tabagismo e etilismo), índice de massa corpórea (IMC), complicações com o tratamento, benefícios (melhora da dor e satisfação alimentar) e sobrevivência. **Resultados** - Os resultados quanto a qualidade de vida (satisfação alimentar, palição da disfagia e dor) foram melhores no grupo submetido à teleterapia associada a braquiterapia. A sobrevivência foi maior no grupo de teleterapia associada a braquiterapia. **Conclusão** - Apesar do índice de cura do câncer espinocelular do esôfago ser quase nulo quando tratado com irradiação isolada, esta terapêutica constitui-se em uma forma de tratamento paliativo para grande parte dos doentes em que existe contra-indicação cirúrgica.

DESCRITORES - Neoplasias esofágicas. Esôfago. Radioterapia. Braquiterapia.

Correspondência:

Renato Samea,
e-mail: renatosamea@globocom

Fonte de financiamento: não há
Conflito de interesses: não há

Recebido para publicação: 10/03/2011
Aceito para publicação: 05/07/2011

HEADINGS - Esophageal neoplasm. Esophagus. Radiotherapy. Brachytherapy.

ABSTRACT - Background - Squamous cell carcinoma of the esophagus is still a difficult tumor to treat with very poor prognosis. **Aim** - To compare the response to teletherapy treatment (external beam radiotherapy) alone versus teletherapy combined with brachytherapy for patients with advanced squamous cell carcinoma of the esophagus. **Methods** - Were studied 49 patients with advanced squamous cell carcinoma of the esophagus on clinical stage III (TNM-1999). They were separated into two groups. The first, underwent radiation therapy alone with linear accelerator of particles, average dose of 6000 cGy and the second to external beam radiation therapy at a dose of 5040 cGy combined with brachytherapy with Iridium 192 at a dose of 1500 cGy. Brachytherapy started one to two weeks after the end of teletherapy, and it was divided into three weekly applications of 500 cGy. Age, gender, race, habits (smoking and drinking), body mass index (BMI), complications with treatment benefits (pain relief and food satisfaction) and survival were analyzed. **Results** - The quality of life (food satisfaction, and pain palliation of dysphagia) were better in the group treated with external beam radiation therapy combined with brachytherapy. Survival was higher in the brachytherapy combined with external beam radiation therapy alone. **Conclusion** - Although the cure rate of squamous cell cancer of the esophagus is almost nil when treated with irradiation alone, this therapy is a form of palliative treatment for most patients in whom surgical contraindication exists.

INTRODUÇÃO

O câncer de esôfago é afecção pouco frequente, porém com prognóstico ruim principalmente pelo fato de que a maioria dos doentes já se encontrarem com doença avançada no momento do diagnóstico^{1,4,15,25}. No ocidente 80% dos doentes são diagnosticados quando o tumor é maior que 5 cm e/ou com comprometimento de estruturas mediastinais extra-esofágicas. A cirurgia é a única forma de tratamento radical e, conseqüentemente, de maior sobrevivência; porém, devido ao estágio avançado desses doentes, a palição é a opção de tratamento mais frequentemente utilizada²¹.

O tratamento paliativo é importante no câncer do esôfago, pois a disfagia, odinofagia, sialorréia, tosse e emagrecimento entre outros sintomas são limitantes e acarretam qualidade de vida muito ruim²⁹. Entre os diversos tipos de tratamento paliativo não cirúrgicos destaca-se o tratamento radioterápico (teleterapia) por apresentar resultados satisfatórios com baixa morbidade e mortalidade^{5,10,19,22,24}.

A teleterapia exclusiva é técnica de irradiação externa limitada pela tolerância dos tecidos adjacentes ao esôfago^{8,17,18}. A braquiterapia permite maior concentração de irradiação diretamente na lesão. Proporciona doses significativamente mais baixas aos tecidos normais adjacentes, o que permite menor dose, menor morbidade e menos efeitos colaterais^{9,12}.

Baseados nas evidências de algum tipo de tratamento paliativo que proporcione menor morbidade e mortalidade e melhor qualidade de vida, os autores propuseram a estudar comparativamente um grupo de doentes portadores de carcinoma espinocelular avançado do esôfago médio pelos dois métodos ou seja, teleterapia exclusiva versus teleterapia associada a braquiterapia.

MÉTODOS

Estudo retrospectivo realizado no Instituto do Câncer Arnaldo Vieira de Carvalho, no período de 1998 a 2004. Neste mesmo período foram atendidos nessa instituição 129 doentes portadores de carcinoma espinocelular do esôfago, dos quais 117 doentes eram localizados no esôfago médio.

Os doentes incluídos foram considerados inoperáveis, normalmente por doença localmente avançada, co-morbidades descompensadas (diabete melito, cardiopatia e doenças pulmonares) ou doentes que não concordaram com o tratamento cirúrgico, quando expostos seus riscos.

As variáveis avaliadas foram a idade, sexo, raça, tabagismo, etilismo, índice de massa corpórea (IMC), complicações com o tratamento, benefícios com o tratamento e sobrevivência. Antes do tratamento todos os doentes foram submetidos a estadiamento

clínico e subsidiário com esofagogastroduodenoscopia, ultrassonografia abdominal, tomografia computadorizada de tórax e abdome, radiografia contrastada do esôfago, broncoscopia, cintilografia óssea, exames hematológicos e bioquímicos (incluindo provas de função hepática). Este estudo recebeu a aprovação da comissão de ética da instituição. O estadiamento clínico foi dividido em: estágio III (57 pacientes), estágio IV (49 pacientes) e I/II (11 pacientes) segundo a classificação TNM-1998.

Os doentes estágio III e IV foram divididos em dois grupos sendo Grupo I com 27 doentes e Grupo II com 22 doentes.

Grupo I

Os doentes foram submetidos à tratamento exclusivo com teleterapia na dose de 6.000 cGy em acelerador linear de partículas da marca Varian®, com 16 MV à distância foco/pele de 80cm. O período de irradiação foi de 25 dias a uma dose de 240 cGy/dia.

Grupo II

Os doentes foram submetidos à teleterapia a uma dose de 5.040cGy (28x180 cGy) no mesmo acelerador linear de partículas da marca Varian®; de 16MV e, 1 a 2 semanas após, estes doentes foram submetidos à braquiterapia (Nucletron® de Iridio-192). A dose total foi de 1500 cGy (500 cGy/semana) sendo utilizados catéteres de 6 mm ou 8 mm de diâmetro onde a prescrição da dose a ser realizada encontrava-se a 1 cm do centro do cateter com cálculo de margem de 2 cm tanto proximalmente quanto distalmente. As margens foram avaliadas por esofagoscopia ou radiografia contrastada do esôfago.

RESULTADOS

Dos 27 doentes do Grupo I apenas 20 completaram o tratamento proposto. Sete não devido à fístulas esofagotraqueal²⁵ e 4 não suportaram o tratamento. Dos 22 do Grupo II, 20 completaram o tratamento e dois foram excluídos por terem realizado apenas uma sessão de braquiterapia por não aceitarem a sonda nasogástrica.

Não houve diferença entre os grupos em relação a idade, sexo, raça, índice de massa corpórea e demais variáveis demográficas. O etilismo e tabagismo foram altamente prevalentes em ambos os grupos.

Não foi observada progressão de doença em nenhum dos doentes durante o tratamento e não houve mortalidade. Ambos os grupos foram acompanhados trimestralmente até o óbito através de consulta clínica, esofagoscopia, tomografias computadorizadas de tórax e abdome total, exames hematológicos e bioquímicos.

Nos casos onde houve estenose da área irradiada, os doentes foram submetidos à dilatação endoscópica (três casos no Grupo I e sete no Grupo II). Os doentes que desenvolveram fístulas traqueoesofágica ou

bronquiesofágica (três casos do Grupo I) foram implantadas prótese de Malafaia.

As características dos doentes de cada grupo estão descritas na Tabela 1.

TABELA 1 – Dados epidemiológicos dos pacientes atendidos

	Grupo I	Grupo II
Idade	(42-81) 60,3 a	(48-90) 65,2
Raça	Branços: 17 Negros : 3	Branços : 17 Negros 3
Sexo	Masculino: 17 Feminino : 3	Masculino : 15 Feminino: 3
Tabagismo	Sim: 19 Não : 1	Sim: 15 Não: 6
Etilismo	Sim : 16 Não : 1	Sim: 14 Não: 5
Índice Massa Corpórea (IMC)	(12-22,2) 18,35	(16 – 24,2) 19,6
Estádio Clínico (TNM)	III	III
Tamanho do Tumor	(2,5 –10cm) 5,25	(2-10cm) 5,26

Complicações com o tratamento

Embora não tenha havido diferença significativa entre os dois grupos, pode-se observar que o Grupo I apresentou três casos de fístulas esofagotraqueal ou brônquica, o que não foi observado no Grupo II; porém, o índice de estenose no Grupo II foi maior (sete casos)

TABELA 2 – Complicações apresentadas pelas formas de tratamento

	Teleterapia		Teleterapia + Braquiterapia		Total	
	N	%	N	%	N	%
Esofagite actínica	1	5%	0	0%	1	2,5%
Estenose esôfago	3	15%	7	35%	10	25%
Fístula esofagotraqueal	3	15%	0	0	3	7,5%
Sem complicação	13	65%	13	65%	26	65%
Total	20	100%	20	100%	40	100%

Teste de qui-quadrado(p)= 1.000 não significante

do que no Grupo I (três casos) (Tabela 2).

Não houve diferença entre os grupos quanto à distribuição de complicações.

Benefícios do tratamento

Ambos os grupos se beneficiaram com o tratamento, principalmente no que se refere à qualidade de ingestão alimentar e alívio da dor, com discreta prevalência para o Grupo II porém, sem diferença estatística (Tabela 3).

TABELA 3 – Benefícios clínicos com os tratamentos instituídos

		Grupo					
		Teleterapia		Teleterapia + Braquiterapia		Total	
		N	%	N	%	N	%
Benefícios	Sim	17	85%	19	95%	36	90%
	Não	3	15%	1	5%	4	10%
Total		20	100%	20	100%	40	100%

Teste de qui-quadrado (p)= 0.598 não significante

Sobrevivência (em dias)

Observa-se na Tabela 4 e Figuras 1 e 2, que o Grupo II apresentou sobrevivência maior do que a do Grupo I. Talvez este fato possa estar relacionado à qualidade alimentar, pois no Grupo I os doentes alimentaram-se no máximo com líquidos e pastosos (11 doentes), apenas seis com alimentação normal após o tratamento e três doentes não se alimentaram.

TABELA 4 – Sobrevida em dias

	Teleterapia	Teleterapia+braq.
Média	276,80	557,70
Desvio-padrão	233,70	380,06
n	20	20
	105,1	170,9

Teste t(p) = 0.008*

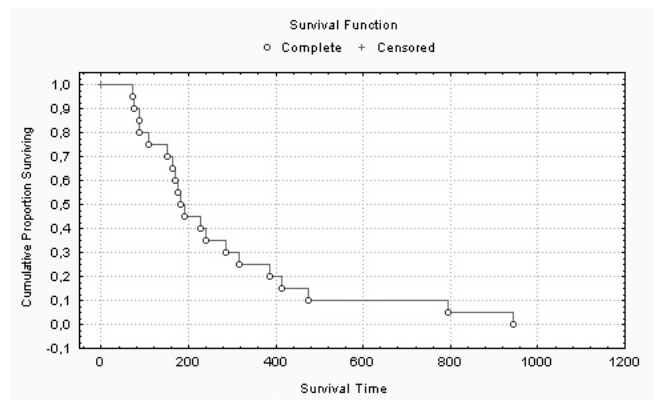


FIGURA 1 - Análise de sobrevivência para o Grupo I (Teleterapia) Kaplan -Meier

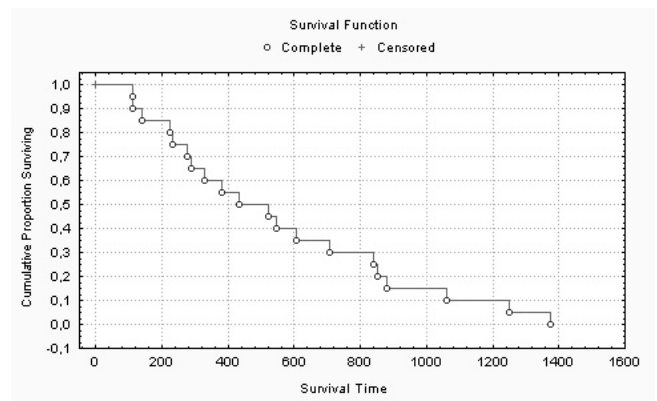


FIGURA 2 - Análise de sobrevida para o Grupo II (Teleterapia + Braquiterapia) Kaplan -Meier

Já no Grupo II, mesmo após às dilatações, 13 doentes alimentavam-se com dieta normal e seis doentes com líquidos e pastosos. Um doente não se alimentava.

O óbito dos doentes ocorreu principalmente por metástases à distância e outras complicações clínicas não inerentes à neoplasia ou ao tratamento.

DISCUSSÃO

Os tumores de esôfago foram descritos há mais de 2.000 anos na província de Honan, noroeste da China. Um escritor persa de assuntos médicos chamado Jurgani também o descreveu no início de 1100 a.C. Existe grande variação geográfica em sua incidência, sendo de alta prevalência em regiões da Ásia, África, Irã, França e América do Sul^{1,21,25,30}. Em termos de incidência são referidos 130 casos por 100.000 habitantes por ano na China, 115 casos no Irã, 29 na França e 25 no Brasil. Se apenas a região sul do Brasil for considerada essa incidência atinge 44 casos por 100 mil habitantes⁵.

Aproximadamente 95% dos cânceres de esôfago são constituídos por carcinomas espinocelular e 4% a 5% são adenocarcinomas^{1,4,5,10,24,25}.

Os fatores prognósticos estão relacionados como a idade, sexo, tabagismo, alcoolismo, perda de peso e índice de massa corpórea (IMC) porém, existem fatores relacionados ao próprio tumor, como localização e extensão, grau de penetração tumoral na parede (T), linfonodos metastáticos (N), grau de diferenciação histológica, presença de invasão hematogênica e linfática e a presença de metástases a distância^{11,16,27}. Os autores constataram prevalência maior do sexo masculino, com idade acima de 60 anos, do consumo de álcool e tabaco no doentes portadores de carcinoma espinocelular do esôfago o que vem de acordo com a literatura. Na amostra foi observada prevalência da raça branca provavelmente devido a região (estado de São Paulo) onde residem os doentes. Nesta região a proporção da raça branca é maior em relação a raça negra que nas região norte e nordeste do Brasil. O fumo e o álcool são fatores presentes nos doentes com carcinoma espinocelular do esôfago sendo confirmado por vários autores na literatura^{3,7,14,26}.

Embora a cirurgia ainda seja o tratamento de eleição para esta doença, ela somente é possível de ser realizada de forma radical nos estádios mais iniciais; mesmo assim, ainda é baixo índice de cura e altos os índices de morbidade e mortalidade do procedimento operatório. Sobra então, a palição cirúrgica ou não para minimizar o sofrimento desses doentes^{13,29}.

O tratamento paliativo radioterápico visa o controle da dor e a permeação esofágica para que o doente possa se alimentar, se possível até de sólidos. A alimentação via oral é fator fundamental na qualidade de vida desses doentes, visto que muitos doentes são de baixo poder sócio-econômico o que dificulta a aquisição de dietas enterais. As dietas enterais são de fácil manipulação e de alto teor calórico porém, são de alto custo e restritas a grandes centros.

Nos últimos anos as estomias (gastrostomia e jejunostomia) só são realizadas como tratamento paliativo em casos excepcionais. Essa postura visou principalmente a qualidades de vida ruim para os portadores dessas estomias. Problemas de

extravasamento, dietas especiais, desconforto e impossibilidade de convívio social por não conseguir se alimentar por via oral são as principais complicações.

A braquiterapia endoluminal passou a ser mais difundida e a alcançar maior desenvolvimento após o advento dos sistemas de alta taxa de dose²⁷. A prescrição deve seguir os esquemas utilizados em teleterapia: dose/fração, número de frações, intervalo entre as frações e dose total. A especificação da dose deve ser padronizada e reprodutível²⁰.

Pearson et al. publicaram em 1969, resultados encorajadores de 20% de sobrevida em cinco anos com teleterapia isolada em câncer espinocelular de esôfago. Newaisky et al., em 1982, atualizaram os resultados de Pearson, verificando sobrevida de 9%. Nota-se que na maioria dos trabalhos a sobrevida aos cinco anos não chega a 10%. Nenhum outro autor, jamais conseguiu reproduzir os resultados de Pearson^{6,23}.

A teleterapia isolada levou ao aparecimento de 3 fístulas esôfago-traqueal, enquanto que a associação teleterapia mais braquiterapia não apresentou fístulas. Embora a associação teleterapia mais braquiterapia tenha apresentado um número maior de estenose esofágica após o tratamento, tal evento pode ser contornado com dilatações endoscópicas, proporcionando aos doentes alimentação mais próxima do normal do que a teleterapia isolada².

A associação teleterapia mais braquiterapia apresentou maior sobrevida sugerindo que o método propicia uma melhor controle loco-regional.

Não houve interferência no resultado, dos demais itens estudados, idade, sexo, raça, tabagismo, etilismo, e índice de massa corpórea, uma vez que não houve diferença significativa entre os grupos estudados.

CONCLUSÃO

Apesar do índice de cura do câncer espinocelular do esôfago ser quase nulo quando tratado com irradiação isolada, esta terapêutica constitui-se em uma forma de tratamento paliativo para grande parte dos doentes em que existe contra-indicação cirúrgica.

REFERÊNCIAS

1. Abtibol A. A, Nag S, Hsu C J, Pouliot J, Lewin A A, Orton C G, In: Leibel S A, Phillips T L. Textbook of Radiation Oncology. Second Edition. Philadelphia: Saunders; 2004; p. 293-322.
2. Aisen S, Carvalho H A, Chavantes M C. - Braquiterapia de alta taxa de dose. Rev Hosp Clin Fac Med São Paulo. (1992) 47(3): 121-24.
3. Akagi Y, Hirakawa Y, Kagemoto M, Matsuura K. - Optimal fractionation for high dose rate endoesophageal brachytherapy following external irradiation of early stage esophageal cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys (1999) 43(3): 525-30.
4. Alektiar K M, Zelefsky M J, In: Leibel S A, Phillips T L. Textbook of Radiation Oncology. Second Edition. Philadelphia: Saunders; 2004; p. 265-92.
5. Baraldi H E, Soares C R, Filho R S O, In: Salvajoli J V, Souhamil L, Faria S L. Radioterapia em Oncologia. São Paulo: MEDSI; 1999. p. 565-82.

6. Bottrill O D, Plane J H, Newaishy G A. - A proposed after loading technique for irradiation of the esophagus. *Br J Radiol* (1979) 52: 573-74.
7. Cox J D, Steltz J, Pajak T F. - Toxicity criteria of the radiation therapy oncology group (RTOG) and the European Organization of Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* (1995) 31: 1341-46.
8. Gaspar L E, Nag S, Herkovic A, Mantravadi R, and the Clinical Research Committee, American Brachytherapy Society. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* (1997) 38(1):127-32.
9. Haddad S M K, Aisen S, Coia L R, Herkovic A, Graham M. - A phase I/II Study of external beam radiation, brachytherapy and concurrent chemotherapy in localized cancer of the esophagus (RTOG 92-07): Preliminary Toxicity Report. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* (1997)37(3): 593-99.
10. Haddad S M K, Aisen S, Carvalho H A, In: Salvajoli J V, Souhamil L, Faria S L. *Radioterapia em Oncologia*. São Paulo: MEDSI; 1999. p. 161-218.
11. Herkovic A, Marz K, Al Sarraf M, Leichman L, Bridle J, Vaitkevicius N, Cooper J, Byhardt R, Davis L, Emami B. - Combined chemotherapy and radiotherapy compared with radiotherapy alone in patients with cancer of the esophagus. *N Engl J Med* (1992) 326: 1593-98.
12. Hishikawa Y, Kurisi K, Tanigushi M, Kamikonya N, Miura T. - High dose rate intra-luminal brachytherapy for esophageal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* (1991) 21: 1133-35.
13. Hyden E C, Langholtz B, Tilden T, Lam K, Luxton G, Astraham M, Jepson J, Petrovic Z. - External beam and intraluminal radiotherapy in the treatment of carcinoma of the esophagus. *Thoracic Cardiovasc Surg* (1988) 96: 237-41.
14. Ilson D H. - New developments in the treatment of esophageal cancer. *Curr Oncol Rep* (2002) 4: 213-21.
15. Jacob CE, Bresciani C, Gama-Rodrigues JJ, Yagi OK, Mucerino D, Zilberstein B, Ceconello I. Behavior of gastric cancer in brazilian population. *ABCD Arq Bras Cir Dig* 2009;22(1):29-32
16. Jager I, Langendijk H, Pannebakker M, Rijken J. - A single session of intraluminal brachytherapy in palliation of esophageal cancer. *Radiat Oncol* (1995) 37: 237-40.
17. Keyes M, Haylock B, Hay J H. - An evaluation of pathological effect of pre or post external beam brachytherapy in radical radiotherapy of carcinoma de esophagus. *Clin Invest Med* (1994) 17(4): B115.
18. Maingon P, Dhombres A, Truc G, Barillot I, Michels C, Bedenne L, Horiot J.C.- High dose rate brachytherapy for superficial cancer of the esophagus. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* (2000) 46(1): 71-76.
19. Mould R F, *External Beam Radiotherapy In: A Century of X-rays and Radioactivity in Medicine*. Philadelphia: Institute of Physics Publishing; 1993. p. 108-18.
20. Okawa T, Dokiya T, Nishio M, Hishikawa Y, Morita K, and Japanese Society of Therapeutic Radiology and Oncology (JASTRO) Study Group Mult-Institucional Randomized Trial of External Radiotherapy With and Without Intraluminal Brachytherapy for Esophageal Cancer in Japan. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* (1999) 45(3): 623-28.
21. Peracchia A, Ravasi G, Bardini R, Piazza M, Pastorino U, Tremolada C, Valente M, In: Veronese U. *Cirurgia Oncológica*. Buenos Aires: Panamericana; 1995. p. 139-64.
22. Pinto A C L C, Leite M T T. In: Salvajoli J V, Souhamil L, Faria S L. *Radioterapia em Oncologia*. São Paulo: MEDSI; 1999. p. 7-18.
23. Poplin E, Fleming T, Leichmann L, Harvey J. - Combined therapies for squamous cell carcinoma of the esophagus: Southwest Oncology Group (SWOG 8037). *J Clin Oncol* (1987) 5: 622-28.
24. Scalf L A M, In: Salvajoli J V, Souhamil L, Faria S L. *Radioterapia em Oncologia*. São Paulo: MEDSI; 1999. p. 35-90.
25. Schrupp D S, Altork N K, Forastieri A A, Minsky B D, In: Junior V T D, Hellman S, Rosenberg S A. *Cancer-Principles e Practice of Oncology*. 6th edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2001. p. 1051-60.
26. Suntharaligan M, Moughan J, Cola L R, Krasma M J. - The national practice for patients receiving radiation therapy for carcinoma of the esophagus (Results of the 1996-1999) patterns of care study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* (2003) 56(4): 981-87.
27. Sur R K, Donde B, Levin V C, Rad F.F, Mannell A. - Fractioned high dose rate intraluminal brachytherapy in palliation of advanced esophageal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* (1998) 40(2): 447-51.
28. Sur R K, Levin V C, Rad S A, Donde B, Sharma V.- Prospective randomized trial of HDR brachytherapy as a sole modality in palliation of advanced esophageal carcinoma – International Atomic Agency Study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* (2002) 53(1):127-33.
29. Yoruzu A, Dikiya T, Oki Y. - High-dose-rate brachytherapy boost following concurrent chemo radiotherapy for esophageal carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* (1999) 45(2): 271-75.
30. Zilberstein B, Pinotti H W, Gansl R C, In: Schwartzman G, Katz A, Cunha F M, Vinholes J, Gansl R C, Simon S D. - *Oncologia Clínica – Princípios e Prática*. Porto Alegre: Artes Médicas Sul; 1991. p. 265-71.