

BRAQUITERAPIA ENDOBRÔNQUICA DE ALTA TAXA DE DOSE COMO TRATAMENTO PALIATIVO: ARTIGO DE REVISÃO

HIGH DOSE RATE ENDOBRONCHIAL BRACHYTHERAPY AS PALLIATIVE TREATMENT: REVIEW ARTICLE

Autores

Maria Perdigão - Escola Superior de Saúde Dr. Lopes Dias- Instituto Politécnico de Castelo Branco, BSc, Técnica de Radiologia na Bébe4D
Dina Henriques - Escola Superior de Saúde Dr. Lopes Dias- Instituto Politécnico de Castelo Branco, BSc, Radioterapeuta no Instituto Português de Oncologia de Lisboa Francisco Gentil E.P.E.

Centro de execução do trabalho

Escola Superior de Saúde Dr. Lopes Dias
Instituto Politécnico de Castelo Branco

Conflitos de interesse

A equipa de investigação declara a não existência de conflitos de interesse na realização do estudo

Fontes de Financiamento

Não existiu qualquer fonte de financiamento de contribuição para a realização do estudo

Contacto do autor responsável

maaperdigao@gmail.com

Tipo de artigo

Artigo de Revisão

Resumo

Objetivo

Este trabalho tem como objetivos primordiais o estudo de critérios de elegibilidade para a Braquiterapia Endobrônquica, a análise dos benefícios clínicos como terapêutica paliativo e a procura de esquemas de fracionamentos de dose mais vantajosos.

Materiais e Métodos

A amostra compreendeu artigos do ano de 2000 até 2019. A revisão sistemática tem como amostra 24 artigos. Critérios de inclusão: Estudos onde se comprovou a relevância da braquiterapia no tratamento paliativo na patologia pulmonar, com discriminação de como foi realizado esse estudo; Estudos em doentes em cuidados paliativos; Estudos que salientam os requisitos à realização da braquiterapia paliativa. Critério de exclusão: estudos de braquiterapia endobrônquica de abordagem curativa.

Resultados Principais

O tempo médio de follow-up mais usual foi de 6 meses, já o tempo médio de sobrevida variou entre os 3-54 meses. Os brônquios são as estruturas mais atingidas. Como critérios de elegibilidade, a prova histológica e broncoscópica, a sintomatologia persistente e a impossibilidade de operar o tumor, foram os mais observados. A hemoptise fatal, a hemoptise e a bronquite por radiação foram as complicações mais registradas.

Conclusão

São necessários critérios de elegibilidade para realizar o tratamento. A braquiterapia acarreta uma maior toxicidade comparativamente à RTE, no entanto ajuda no alívio de sintomas. As *guidelines* sugerem 3# de 7.5Gy, 2# de 10Gy ou 4# de 6Gy quando a braquiterapia é utilizada sozinha.

Palavras-chave

Brachytherapy [E02.815.150], Lung Neoplasm [C04.588.894.797.520], Neo-plasm Metastasis [C23.550.727.650], Palliative Treatment [E02.760.666].)

Abstract

Objective

Demonstrating if it is possible to demonstrate eligibility criteria, how high dose rate brachytherapy could help in palliative treatment and an adequate dose fractionation scheme.

Materials and Methods

Demonstrating if it is possible to demonstrate eligibility criteria, how high dose rate brachytherapy could help in palliative treatment and an adequate dose fractionation scheme.

Materials and Methods

The analysis comprised articles from the year 2000 to 2019. The systematic review has 24 articles as a sample. Inclusion criteria: Studies that show the importance of brachytherapy in palliative treatment in pulmonary pathology, with a description of how this study was done; Studies in patients in palliative care; Studies that show the requirements for palliative brachytherapy. Exclusion criteria: studies with a curative approach.

Main results

The most common mean follow-up time was 6 months since the mean survival time ranged from 3-54 months. The bronchi was the structure more affected. As a criteria, the histologic and bronchoscopy prove, the persistent symptomatology and a good performance status, were the most observed. Fatal hemoptysis, hemoptysis, and radiation bronchitis were the most frequently recorded.

Conclusion

Eligibility criteria are necessary to carry out the treatment. Brachytherapy entails greater toxicity compared to EBR. The risk of fatal hemoptysis is quite high. The guidelines suggests 3 # of 7.5Gy, 2 # of 10Gy or 4 # of 6Gy when a Brachytherapy is alone.

Keywords

Brachytherapy [E02.815.150], Lung Neoplasm [C04.588.894.797.520], Neo-plasm Metastasis [C23.550.727.650], Palliative Treatment [E02.760.666].

Introdução

O cancro do pulmão é neste momento a primeira causa de morte oncológica a nível da Europa Ocidental⁽¹⁾. Em Portugal há registos de ser o quarto tumor mais frequente e o segundo mais mortal⁽¹⁾. Atinge principalmente indivíduos do sexo masculino, mas tem vindo a aumentar os casos de cancro do pulmão no sexo feminino⁽¹⁾. O carcinoma das células escamosas é o mais comum em indivíduos do sexo masculino e está associado ao hábito tabagista, enquanto os adenocarcinomas são mais comuns em mulheres e não tabagistas⁽²⁾. De um modo geral, o carcinoma de não pequenas células é o que lidera o número de mais óbitos nos homens⁽³⁾.

Como se trata de uma patologia que é habitualmente diagnosticada numa fase avançada, a escolha do tratamento tem de ser rápida⁽⁴⁾. Existem quatro terapêuticas possíveis, sendo que a associação entre si, permite a obtenção de um melhor resultado⁽⁴⁾. São estas: a cirurgia, a quimioterapia, a radioterapia e a terapia génica⁽⁴⁾.

Braquiterapia Endobrônquica

Ao desfragmentar a palavra braquiterapia obtemos a palavra braqui, que significa “curto”, associada à palavra “terapia”⁽⁵⁾. Esta técnica, dentro da terapia com radiação, tem como objetivo minimizar a distância entre a fonte de radiação e o volume alvo⁽⁵⁾. É considerada braquiterapia de alta taxa de dose a técnica de irradiação que utiliza uma dose superior a 12Gy/h⁽⁶⁻⁸⁾. A principal vantagem da braquiterapia vai de encontro com a distribuição de dose que esta permite fazer, comparativamente à RTE⁽⁸⁾. Como a fonte de radiação se encontra muito próxima do volume alvo, vai resultar numa alta concentração de dose em volta do tumor e assim proteger os órgãos de risco adjacentes⁽⁸⁾. Outras vantagens estão associadas, como a menor probabilidade de erro de set up, devido à fácil imobilização da área a tratar e a localização precisa do GTV⁽⁸⁾. A braquiterapia apresenta outra vantagem no que concerne ao tempo de tratamento ser significativamente mais curto que a RTE, podendo ser feito em ambiente de ambulatório^(9,10). Mas todas as técnicas apresentam desvantagens, como é o facto de se precisar de profissionais com formação específica para realizar esta terapêutica⁽⁸⁾.

Para o tratamento do cancro de pulmão e outras neoplasias pulmonares, a modalidade menos invasiva é a braquiterapia endobrônquica⁽¹⁰⁾. Para isso, utiliza-se um broncoscópio via nasal, enquanto o doente está sob sedação⁽¹¹⁾. O broncoscópio vai auxiliar a colocação de um aplicador de onde são libertadas fontes radioativas na precisa localização do tumor⁽¹²⁾. Esse mesmo aplicador está conectado a um sistema remoto *after loading* de alta taxa de dose que utiliza o Ir^{192} como fonte radioativa⁽¹³⁾. É neste momento que a fluoroscopia é utilizada, para assegurar que o aplicador se mantém na sua posição⁽¹⁰⁾. No final do tratamento o aplicador é removido e o paciente deve ser observado, assim como o sistema é verificado para confirmar se as fontes recolheram com segurança⁽¹⁰⁾.

Um fator importante a ter em conta na escolha desta terapêutica são as condições físicas do doente⁽⁹⁾. Para isso utilizam-se escalas, como a escala de *Karnofsky* (tabela 1) e WHO para realizar essa avaliação⁽⁹⁾.

Revisão sistemática

Esta revisão sistemática da literatura é um estudo descritivo qualitativo/ meta-análise. Nasceu da necessidade de mostrar a literatura disponível que está associada à braquiterapia como tratamento paliativo em tumores endobrônquicos. A conjugação de duas temáticas diferentes, como a braquiterapia endobrônquica e o tratamento paliativo, mostrou-se ser um tema muito interessante, pois a terapia está muitas vezes associada à cura e neste caso associou-se à palição. É importante mostrar que a palição é algo muito importante e não deverá ser descartado pela equipa multidisciplinar no momento de decisão da terapêutica a seguir.

Definiram-se como perguntas de investigação:

- a) É possível enunciar alguns critérios de elegibilidade para o tratamento paliativo endobrônquico?
- b) Se sim, quais esses critérios?
- c) De que forma a braquiterapia de alta taxa de dose auxilia no tratamento paliativo?
- d) Existe algum esquema de fracionamento de dose mais adequado para esta terapia?
- e) A localização do tumor vai influenciar de alguma forma, o tratamento de braquiterapia?

Desta forma, conjetura-se que:

- a) Sejam necessários critérios de elegibilidade, para que o doente seja submetido a tal tratamento.
- b) Que esta terapia irá auxiliar no tratamento paliativo.
- c) Que existe um fracionamento mais adequado para o tratamento de braquiterapia endobrônquica.
- d) Que a localização do tumor tem influência no tratamento.

Materiais e Métodos

Estabeleceu-se que a pesquisa da amostra iria compreender artigos do ano de 2000 até 2019. A pesquisa foi feita em plataformas como o *Medline*, *BioMed*, *Co-chrane Library* e *PubMed*.

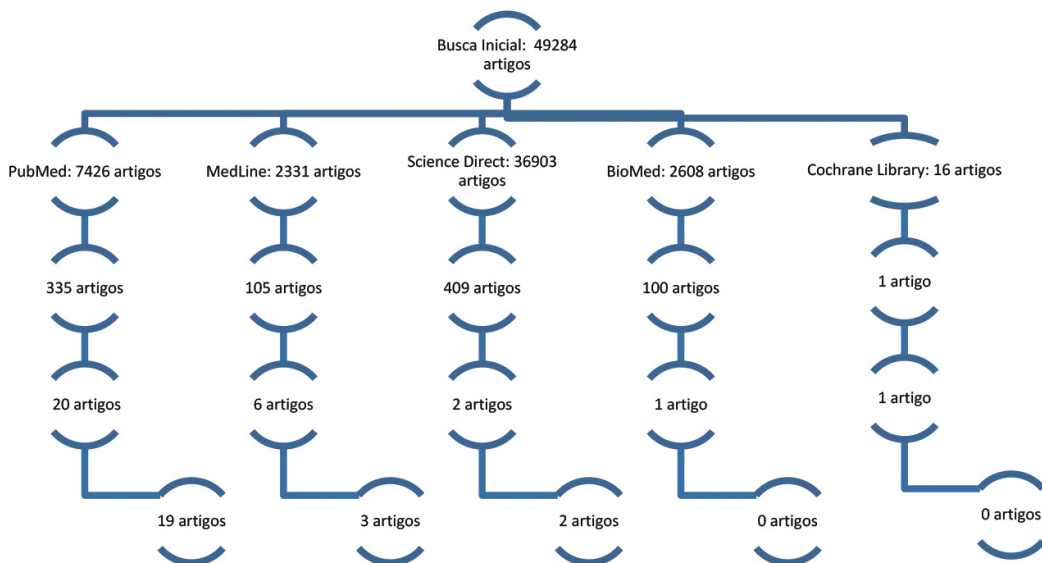
As expressões de busca utilizadas foram: “endobronchial brachytherapy”; “endo-luminal brachytherapy” “brachytherapy as a palliative treatment” e “ palliative treatment of lung cancer”. Caso as bases de dados não admitissem as expressões, decompunha as expressões em

palavras isoladas. Realizou-se igualmente a pesquisa com as mesmas expressões mas em português: “braquiterapia endobrônquica”; “braquiterapia endoluminal”; “braquiterapia como tratamento paliativo”; “tratamento paliativo no cancro do pulmão”.

Os critérios de inclusão estabelecidos foram os seguintes: 1-Estudos onde se demonstrasse a relevância da braquiterapia no tratamento paliativo na patologia pulmonar, com discriminação de como foi realizado esse estudo; 2-Estudos em doentes em cuidados paliativos; 3-Estudos que evidenciassem os requisitos à realização da braquiterapia paliativa. Como critério de exclusão estabeleceu-se que não iriam fazer parte desta revisão, estudos que abordassem o tratamento de braquiterapia como tratamento curativo.

O fluxograma abaixo mostra como foi realizada a seleção dos artigos. Primeiramente foi realizada uma avaliação dos títulos e do ano da amostra. De seguida foi feita uma seleção pelos resumos dos artigos. Após esta avaliação inicial verificou-se, se preenchiam os requisitos dos critérios de inclusão e exclusão. No final este artigo de revisão conta com uma amostra de 24 artigos.

Figura 1: Fluxograma da seleção de artigos



Resultados

Histologia e Esquema de doses

Na tabela 2 está descrito o número de pacientes que participaram em cada estudo, assim como o tipo histológico mais frequente. Pode-se comprovar que o carcinoma das células escamosas e o carcinoma de não pequenas células foram os tipos de carcinomas que mais apareceram nos estudos selecionados, respetivamente dez e oito artigos. Relativamente ao esquema de dose utilizado nos estudos, pode-se observar que os esquemas mais frequentes foram 10Gy numa única fração, 15Gy em uma ou mais frações, 22.5Gy em três frações, 20Gy numa ou mais frações e 30Gy em duas ou mais frações. No entanto o esquema com dose total de 10Gy prevaleceu, sendo usada em oito estudos. O tempo médio de follow-up mais usual foi de seis meses, mas variou entre um mês e os três anos. Já o tempo médio de sobrevida variou entre os três meses e os 54 meses.

Localização do Tumor e Controlo Sintomático

Na tabela 3 encontra-se descrito a localização do tumor, a terapia utilizada e o controlo sintomático que esta teve sobre os doentes. Da amostra concluiu-se que os brônquios são as estruturas onde aparece com mais frequência tumores endobrônquicos, seguido da traqueia e pulmão. Por último a estrutura menos frequente foi a carina. Dentro da estrutura dos brônquios, os brônquios principais tanto o direito como o esquerdo são os mais afetados.

Relativamente à terapia utilizada, em 15 estudos (14,15,24-27,16-23) utilizaram a radioterapia externa como tratamento prévio ou em concomitância com a braquiterapia. Enquanto em nove estudos (28-35) utilizaram apenas a braquiterapia como tratamento. Segundo alguns autores (17,36,37) os doentes que receberam radioterapia externa, obtiveram um melhor controlo sintomático, que os doentes que apenas realizaram braquiterapia. Mas todos os autores concluíram que a braquiterapia ajuda no alívio e controlo sintomático.

Crítérios de Elegibilidade

A tabela 4 diz respeito aos critérios de elegibilidade, definidos pelos autores, para os doentes realizarem o tratamento de braquiterapia como tratamento paliativo. Em 14 estudos (12,13,14-16, 18,20-24,29,33,35) os autores referiram que era necessário que o tumor fosse comprovado histológica e broncoscopicamente. Em 13 estudos (14,16,17,19,20,24-26,28,29,32-34) salientaram a sintomatologia

persistente, como a dispneia, tosse, hemoptise, dor, disfagia entre outras. Em quatro artigos (14,25,33,36) um dos critérios descritos foi a impossibilidade de realização de cirurgia ao tumor. Noutros cinco estudos (17,19-21,35) tinham em conta uma boa *performance* status por parte do doente. Em seis artigos (16,19,21,29,31,32) só podiam realizar tratamento quem fosse portador de metástases ou doença muito avançada, enquanto que em dois estudos (23,36) doentes com metástases já não participavam no estudo. Por fim, dois artigos (28,36) referiram que era necessário tolerar bem a broncoscopia e outros dois (14,21) estabeleceram como critério o tumor ser visível por broncoscopia.

Efeitos secundários da braquiterapia endobrônquica

A tabela 5 mostra as complicações obtidas em cada estudo da amostra. Muitas complicações foram observadas. A hemoptise fatal foi registada em sete estudos (15,16,18,22,24,28,36), seguida da hemoptise que foi registada em seis estudos (14,15,18,23,31,34). De seguida, a bronquite por radiação foi vista em cinco artigos (23,24,31,34,35) e a morte por outras complicações foi registada em dois estudos (23,31). A tosse, febre, fístulas e estenoses foram descritas em sete artigos (16,23,24,31-33,35). A necrose, falhas respiratórias e pneumotórax foram observados em quatro estudos (22,23,32,34).

Discussão

Esta revisão sistemática da literatura tem em vista entender quais os critérios necessários, para que um doente paliativo se possa submeter ao tratamento endobrônquico com braquiterapia, e de que forma esta terapia pode auxiliar e trazer benefícios para os doentes selecionados. O esquema de fracionamento de dose foi igualmente um tópico a ser analisado.

Comparando o tipo histológico com a dose administrada, pode-se observar que nos dez estudos em que o carcinoma de células escamosas é predominante, seis destes estudos (14,18,19,24,28,32) optaram por administrar doses superiores a 15Gy. Nos 8 artigos em que o carcinoma de não pequenas células (CNPC) é mais frequente, igualmente seis artigos mostram que a dose ≥ 15 Gy é a mais utilizada enquanto apenas dois estudos optaram por doses inferiores. Assim, a dose total igual ou superior a 15Gy foi a mais registada para o tratamento de braquiterapia endobrônquica. No entanto, não se observou uma correlação entre a histologia do tumor com a dose prescrita.

Já a correlação com a dose prescrita e as complicações resultantes do tratamento, mostraram resultados interessantes. Dos estudos ^(12-14,16,20-22,26,29,32,34) em que a hemoptise e a hemoptise fatal foi uma complicação, todos eles utilizaram uma dose igual ou superior a 15Gy. Relativamente à bronquite por radiação, todos os estudos que registaram esta complicação utilizaram igualmente uma dose igual ou superior a 15Gy.

Pelos resultados, doses iguais ou superiores a 15Gy podem estar associadas a complicações mais severas, como a hemoptise e a bronquite por radiação.

No entanto, segundo Escobar –Sacristán *et al.* ⁽³⁸⁾ o protocolo de quatro sessões com uma dose de 5Gy por fração, em que cada sessão é com um intervalo de tempo de uma semana é o mais eficaz e com menos complicações associadas. No caso específico da hemoptise fatal, segundo Gorayeb *et al.* ⁽²⁴⁾ esta complicação está associada ao volume irradiado. Assim, quanto maior for o volume irradiado maior a probabilidade de hemoptise fatal. Speisser *et al.* ⁽³⁹⁾ conseguiram estabelecer uma relação entre a dose administrada e a severidade da bronquite por radiação. Um tratamento de 4 frações de 5Gy em cada sessão permite uma excelente palição com um grande decréscimo na taxa de bronquite por radiação e de estenose. Kawamura *et al.* ⁽¹²⁾ diz que as toxicidades da braquiterapia estão diretamente correlacionadas com a dose total do tratamento, o seu fracionamento, o volume do tumor e a sua localização. Nori ⁽¹¹⁾ sugere três frações de 7.5Gy, duas frações de 10Gy ou quatro frações de 6Gy, quando a braquiterapia é utilizada sozinha.

Em muitos estudos, verificou-se a adjuvância ou a concomitância do tratamento de braquiterapia com a RTE. Foi-se observar a ligação desta opção com as complicações que podem estar associadas ao tratamento. Em 15 estudos ^(12,13, 14-21,22-25) a RTE foi uma opção para ajudar no tratamento, em sete ^(15,16,18,22-24,36) desses estudos registou-se hemoptise e hemoptise fatal. Apenas um estudo ⁽²⁸⁾, em que a braquiterapia foi a única modalidade escolhida como tratamento, se registou hemoptise fatal como complicação. Dos cinco ^(23,24,31,34,35) estudos em que se observou a bronquite por radiação, três ^(31,34,35) utilizaram apenas a braquiterapia como tratamento. Dos artigos ⁽²⁸⁻³⁵⁾ que elegeram a braquiterapia

como terapia única de tratamento, dois ^(29,30) não registaram complicações.

Segundo Nguyen *et al.*, Kawamura *et al.*, Simone *et al.*, Ung *et al.* a braquiterapia tem um alto risco de toxicidade, como a hemoptise fatal, fístulas, bronquites por radiação, estenoses e broncospasmos ^(3,12,40,41). No entanto existem autores que referem que a braquiterapia como modalidade única ou combinada com a RTE tem uma toxicidade tolerável e não significativa ^(3,12,42).

Ozkok *et al.* ⁽¹⁷⁾ realça no seu estudo que o grupo que realizou RTE previamente teve menos casos de toxicidade.

Relativamente ao controlo sintomático com combinação de RTE, não houve um resultado significativo. Cinco autores ^(14,16-18,24) concluíram que havia benefícios em realizar RTE previamente, enquanto quatro autores ^(22,25,27,37) concluíram o oposto, não observaram benefícios. Guilcher *at al.* ⁽²³⁾ afirma ainda que há piores resultados no controlo sintomático aquando da RTE com braquiterapia. Nguyen *et al.* ⁽³⁾ afirma que a combinação da RTE com a braquiterapia melhora os níveis de reoxigenação dos pulmões. Outros autores afirmam ainda que melhora o controlo local e em casos de atelectasia, o tratamento mais adequado é mesmo a combinação das duas técnicas em vez do tratamento de braquiterapia sozinho ^(38,43,44).

Ao longo da leitura e análise da amostra, fez-se sempre referência a certos critérios que eram necessários para realizar o tratamento de braquiterapia. Um dos critérios presentes foi de uma boa *performance* status. Essa condição é avaliada com recurso a escalas, nomeadamente a escala *Karnofsky* (KPS) que foi a mais utilizada pelos autores. Foi também utilizada mas por menos autores, a escala WHO, que avalia a progressão da doença e como isso afeta as tarefas diárias dos doentes ⁽⁴⁵⁾. Ozkok *et al.*, Gist *et al.* e Of *et al.* ^(17,20,35) referem que para o doente realizar terapia deverá ter KPS ≥ 50 ou KPS > 60. Assim, o doente precisa de uma assistência ocasional mas consegue ter os seus cuidados básicos ⁽⁴⁶⁾.

Segundo Zamboni *et al.* ⁽⁴⁴⁾ os candidatos à braquiterapia devem ser portadores de doença endobrônquica comprovada histologicamente e

por broncoscópico. Haver impossibilidade de operar o tumor, ter sintomatologia associada e com um coagulograma normal. Outros autores referem ainda que os doentes que podem beneficiar mais desta terapia incluem, doença visível por broncoscópico, que não são candidatos a RTE e/ ou que estão num estadio avançado da doença (IIb ou IV)^(10,11,41,43,47). A prova histológica e broncoscópica foi um critério em que 62.5% da amostra referenciou, seguindo do critério de doença avançada e boa performance status, 25% e 20.8% respetivamente.

Pode-se dizer que estes são os critérios de elegibilidade que se destacaram neste estudo.

Conclusão

Em resposta às questões colocadas na metodologia, pode-se concluir que sim, são necessários critérios de elegibilidade para realizar o tratamento de braquiterapia endobrônquica como cuidado paliativo. Os doentes devem ter doença endobrônquica comprovada histologicamente e por broncoscópico. Ter doença num estadio avançado, mas com uma boa *performance status* e com persistência de sintomas, como a dispneia, hemoptise, tosse, dor e/ou disfagia. Nesse sentido todos os estudos da amostra apontaram para um alívio dos sintomas e consequentemente numa melhoria na qualidade de vida. Pode-se concluir que esta é uma das grandes vantagens para a realização da braquiterapia, tendo em conta que a palição tem em vista aliviar o sofrimento do doente, com o objetivo de melhorar a sua qualidade de vida⁽⁴⁸⁾.

A braquiterapia apesar de ser uma modalidade em que a fonte de radiação está mais próxima do volume alvo, acarreta uma maior toxicidade comparativamente à RTE. O risco de hemoptise fatal é bastante elevado segundo alguns autores. A combinação da braquiterapia com RTE ainda é um assunto em discussão mas a maior parte dos autores defende a sua conjugação. Relativamente ao protocolo de dose que deve ser utilizado, as *guidelines* sugerem 3# de 7.5Gy, 2# de 10Gy ou 4# de 6Gy quando a braquiterapia é utilizada sozinha.

Não se observou nenhuma correlação entre a localização do tumor com comorbilidades nos estudos discutidos nesta revisão. No entanto se a localização do tumor não for acessível por broncoscopia, o doente não está apto para realizar a terapia. Assim como um doente com uma má *performance status* (<50 KPS) com obstrução das vias aéreas não poderá realizar broncoscopia, e desta forma não poderá realizar braquiterapia endobrônquica. Em resposta à questão colocada na metodologia, a localização do tumor influencia no tratamento endobrônquico.

É de realçar que o trabalho teve algumas limitações como a quase inexistente bibliografia encontrada sobre o tema. A conjugação de duas temáticas como a braquiterapia endobrônquica e o tratamento paliativo resultou também numa limitação pelo facto de ser um tema muito específico e particular. A tentativa de correlação entre tópicos, nomeadamente das complicações do tratamento com a localização do tumor, ou da dose administrada com o controlo sintomático também se revelou uma limitação, pela amostra reduzida e pela falta de informação sobre esses temas.

Espera-se que no futuro possam haver *guidelines* concretas, para esta terapêutica, provenientes de estudos efetuados com uma maior amostra de doentes, onde se possam consultar os critérios necessários para o doente se submeter a esta terapia. Assim como estudos que comprovem ou não o benefício da concomitância com a RTE.

Tabela 1: Escala de Karnofsky ⁽⁴⁶⁾

Score (category)	Karnofsky
100	Normal no complaints; no evidence of disease
90	Able no carry on normal activity; minor signs or symptoms of disease.
80	Normal activity with effort; some signs or symptoms disease.
70	Cares for self; unable to carry on normal activity or to do active work.
60	Requires occasional assistance, but is able to care for most of his personal needs.
50	Requires considerable assistance and frequent medical care.
40	Disabled; requires special care and assistance.
30	Severely disabled; hospital admission is indicated although death not imminent.
20	Very sick; hospital admission necessary; active supportive treatment necessary.
10	Moribund; fatal processes progressing rapidly.
0	Dead

Tabela 2: Descrição da doença, nº da amostra, esquema de dose, tempo médio de follow-up, tempo médio de sobrevivência

Autor, ano	Descrição da doença	Nº de doentes	Tratamento de braquiterapia (n)	Tempo médio de follow-up	Tempo médio de sobrevivência
(Stout et al., 2000)	CNPC 100%	99	15Gy #	3 anos	250 dias
(Kelly et al., 2000)	Carcinoma de células escamosas 51%	175	15Gy # (45) 30Gy 2# (115) 45Gy 3# (15)	-	6 meses
(Quantrill, Burt, Barber, & Stout, 2000)	Metástases endobrônquicas	37	15Gy # (29) 10Gy # (2) 20Gy # (1)	-	280 dias
(Solomonov, Rosenblatt, Ben- Izhak, Goralnik, & Yigla, 2001)	Siringoma maligno	1	21Gy 3# de 7Gy	Follow-up 1 mês após o fim do tratamento	Está vivo
(Celebioglu B. et al., 2002)	Maioria com Carcinoma de células escamosas	95	22.5Gy 3# de 7.5Gy 20Gy 2# de 10Gy	6 meses	-
(Hackl et al., 2003)	CNPC e metástases	11	15Gy 3# de 5Gy (8) 20Gy 4# de 5Gy (2)	15 meses	
(Janusz Skowronek et al., 2003)	Maioria com Carcinoma de células escamosas	56	Primeiro tratamento: 22.5Gy 3# de 7.5Gy Segundo tratamento: 10Gy #	12 meses	8.9 meses
(J. Skowronek, Piotrowski, Młynarczyk, & Ramlau, 2004)	Maioria com Carcinoma de células escamosas	35	22.5Gy 3# de 7.5Gy (14) 30Gy 3# de 10Gy (6) 10Gy # (15)	6 meses	6.6 meses
(Santini, Bianchi, Isamitt, Carvajal, & Silva, 2006)	CNPC mais frequente	27	7-30Gy em 1-4# de (7-7.5Gy)	1 mês	-
(Mallick, Sharma, & Behera, 2007)	Carcinoma de células escamosas 82%	114	8Gy # (65) 10Gy # (15) 15Gy # (15)	8 meses	10 meses
(Ozkok et al., 2008)	Carcinoma Epidermóide 62%	158	Grupo A: 15Gy 3# de 5Gy Grupo B: 15Gy 2# de 7.5Gy Grupo C: 22.5Gy 3# de 7.5Gy	-	-
(Zorlu, Selek, Emri, Gurbayrak, & Akyol, 2008)	Mais frequente foi carcinoma das células escamosas	21	10Gy # (9) 15Gy # (12)	-	5.5 meses
(Kubaszewska, Skowronek, Chicheł, & Kanikowski, 2008)	Mais frequente foi carcinoma das células escamosas	270	1º Tratamento: 22.5Gy 3# de 7.5Gy (172) 10Gy # (98) 2º Tratamento: # de 8-10Gy	3 meses	-
(Gist et al., 2009)	Carcinoma predominante carcinoma pavimentocelular	7	5-7Gy 2-4#	17 meses	54 meses
(Janusz Skowronek, Kubaszewska, Kanikowski, Chicheł, & Młynarczyk, 2009)	Mais predominante foi carcinoma de células escamosas	648	22.5Gy em 3# 1x semana (303) 10Gy # (345)	6 meses	3.71 meses
(Dagnault, Ébacher, Vigneault, & Boucher, 2010)	Não diz	81	20Gy 4# de 5Gy	-	14.7 meses
(Guarnaschelli & Jose, 2010)	CNPC	52	16.5- 21Gy 3# de 5.5-7Gy	6 meses	7 meses
(Guilcher et al., 2011)	CNPC	226	35 Gy 5# de 7Gy 30Gy em 6 frações de 5Gy	30.4 meses	30.4 meses
de Aquino Gorayeb, Gregório, de Oliveira, Aisen, & Carvalho, 2013)	Mais frequente carcinoma de células escamosas	78	22.5Gy 3# de 7.5Gy	18 meses	6 meses
(Puksa et al., 2015)	Mais frequente CNPC	8	10-63Gy 10 #	4 meses	5 meses
(Goldberg et al., 2015)	Mais frequente CNPC	98	5-7.5Gy 1-4#	6 meses	192 dias
(Of et al., 2016)	Mais frequente CNPC	15	21Gy 3# 7Gy	Follow-up 1 mês após o fim do tratamento.	7 meses
(Donovan et al., 2017)		35	21Gy 3# 7Gy	4.5 meses	112 dias
(Knox, Bece, Bucci, Moses, & Graham, 2018)	Mais frequente carcinoma de células escamosas	86	# 10Gy (HDR) 10 pulsos (PDR)	-	9 meses

Tabela 3: Descrição da Localização do tumor, tratamento realizado e controlo sintomático

Autor, ano	Localização do tumor	Tratamento realizado (n)	Controlo Sintomático
(Stout et al., 2000)	-	RTE (50) Braquiterapia (49)	Melhor palição com RTE (91% vs. 76%)
(Kelly et al., 2000)	-	Braquiterapia	-14 pacientes obtiveram uma resposta broncoscópica completa -76 pacientes uma resposta parcial (pelo menos 50% do lúmen normal reaberto) -23 pacientes não tiveram qualquer resposta -2 pacientes regrediram na doença.
(Quantrill, Burt, Barber, & Stout, 2000)	Vias aéreas proximais do lado direito da árvore brônquica	Braquiterapia	Os sintomas melhoraram em 24 pacientes, em que a hemoptises melhorou em 67% dos casos. A melhoria foi mais acentuada em doentes com estadio de doença mais avançada e com menos tempo de sobrevivência.
(Solomonov, Rosenblatt, Ben-Izhak, Goralnik, & Yigla, 2001)	Segmento superior da língua. Dois nódulos no pulmão direito.	Braquiterapia	Grande melhoria foi notada nos sintomas apresentados. Atelectasia menos proeminente.
(Celebioglu B. et al., 2002)	79 doentes com tumor na traqueia (lesão central) 16 doentes com o tumor no segmento do brônquio (lesão periférica)	Só Braquiterapia (35) RTE prévia (60)	Todos os sintomas melhoraram. Os sintomas e o nível de obstrução melhoraram significativamente em lesões na traqueia. Observou-se que os doentes que não tinham recebido RTE anteriormente melhoraram mais.
(Hackl et al., 2003)	4 no brônquio principal direito 1 no brônquio intermédio direito 1 no lobo inferior direito 1 no lobo superior direito	Braquiterapia	Observou-se alívio sintomático em 8 doentes
(Janusz Skowronek et al., 2003)	10 casos: traqueia já a ramificar para os brônquios principais; 29 casos : brônquios principais; 17 casos: brônquios de 2ª ordem	Braquiterapia	82.1% dos pacientes obtiveram uma remissão completa ou parcial dos sintomas. Observou-se ainda que estes pacientes tiveram uma taxa de sobrevida maiores.
(J. Skowronek, Piotrowski, Młynarczyk, & Ramlau, 2004)	10 na traqueia; 15 na traqueia com infiltração de um dos brônquios; 10 na traqueia com infiltração nos dois brônquios	Braquiterapia	6 casos de RC 19 casos de RP 9 casos onde não houve remissão 1 caso houve progressão da doença. 77.1% de melhoria na dispneia e 22.9% na dificuldade em respirar
(Santini, Bianchi, Isamitt, Carvajal, & Silva, 2006)	18 brônquio direito; 11 brônquio esquerdo; 14 carina	Só Braquiterapia (20) RTE paliativa prévia (7)	Melhoria: 100% na hemoptise; 40%na dispneia; 25% na tosse
(Mallick, Sharma, & Behera, 2007)	62 brônquio principal 33 brônquio secundário	RTE prévia (65)	Houve uma melhoria em todos os sintomas: 92.5% na dispneia; 81.1% na tosse; 96.8% na hemoptise; 91.4% na obstrução
(Ozkok et al., 2008)	-	Só Braquiterapia (74) RTE prévia (83)	Houve uma melhor resposta sintomática no Grupo A (RTE prévia), seguindo o Grupo B (apenas BT). Grupo A teve menos casos de toxicidade.
(Zorlu, Sele, Emri, Gürkaynak, & Akyol, 2008)	12 brônquio principal direito; 6 brônquio principal esquerdo; 2 carina; 1 abaixo da carina	Só Braquiterapia (17) RTE prévia (4)	O tratamento de BT melhorou em 81% os sintomas dos doentes. O período de palição foi maior em doentes com KPS maior ou igual a 80.
(Kubaszewska, Skowronek, Chichef, & Kanikowski, 2008)	14 traqueia 34 traqueia + brônquio principal 112 brônquio principal 85 brônquio lobar 17 brônquio segmentar 8 coto brônquico	Braquiterapia RTE	A taxa de resposta segundo o exame broncoscópico realizado no follow-up foi de 80%. A palição sintomática foi muito satisfatória o que levou a melhor qualidade de vida.
(Gist et al., 2009)	2 árvore traqueobronquica 1 lobo superior esquerdo 2 lobo superior direito	Braquiterapia + RTE	Observou-se um alívio sintomático progressivo após 72horas, com redução tumoral em 6 doentes.

continuação da Tabela 3

	1 brônquio secundário 1 metástase no cólon ascendente		
(Janusz Kubaszewska, Chichel, & Młynarczyk, 2009)	27 traqueia 21 brônquio segmentar 117 traqueia + brônquio principal 318 brônquio principal 165 brônquio lobar	Só Braquiterapia (434) RTE prévia (214)	Após 4 semanas de tratamento: 17.4% RC; 71% RP Durante 1 ano de follow-up: 65.2% dos doentes morreram; 34.8% continuaram vivos Pacientes que mostraram melhoria viveram mais tempo.
(Dagnault, Ébacher, Vigneault, & Boucher, 2010)	59 pulmão 11 colorretal 3 rim 3 ginecológico 3 cabeça e pescoço 2 outros	Braquiterapia	85% de melhoria na dispneia; 100% na hemoptise; 77% na tosse e 18% manteve-se estável. Uma visível reposta broncoscópica foi observada em 77 pacientes e em 42 pacientes foi possível observar-se uma redução significativa do tumor. 20 doentes foram avaliados patologicamente em que 6% o resultado deu negativo.
(Guarnaschelli & Jose, 2010)	18 brônquio esquerdo 14 brônquio direito 9 brônquio principal esquerdo 7 brônquio principal direito 3 traqueia 1 carina	Braquiterapia RTE prévia	92% dos doentes mostraram melhoria sintomática significativa, 35% melhoria intermédia. Observou-se melhoria na imagens radiológicas em 79% dos doentes.
(Guilcher et al., 2011)	21 localização proximal 200 localização distal 5 não conhecido	Braquiterapia RTE prévia	RC: 213 doentes aos 3 meses. Em 137 doentes que fizeram biopsia, 126 tiveram uma RC. RP: 5 Doença estável: 1 Progressão do tumor em 7 doentes.
de Aquino Gorayeb, Gregório, de Oliveira, Aisen, & Carvalho, 2013)	57 traqueia/brônquio principal 21 lesão periférica	Braquiterapia RTE prévia	98.4% melhoria na tose 100% melhoria na infeção 35.9% melhoria na hemoptise Resposta broncoscópica realizada em 41 doentes-48.8% RC Desses 41 doentes, 18 foram avaliados por biopsia, 12 não tinham doença.
(Puksa et al., 2015)	8 traqueia	Só Braquiterapia (1) RTE prévia (7)	Taxa de resposta BT 66% Taxa de resposta BT+RTE 46-88%
(Goldberg et al., 2015)	Lobo superior: 34 Lobo intermédio: 32 Lobo inferior: 28	Só Braquiterapia (52) BT+RTE (34) BT+ QT (6) QT (6)	Sobrevida livre de hemoptise: 232.3 dias : 173.5 dias
(Of et al., 2016)	2 Traqueia 8 brônquio principal esquerdo 4 brônquio principal direito 1 Lobo superior do brônquio???	Braquiterapia	Resposta sintomática global foi observada em 84.53% dos doentes. RC endoscópica em 1 doente; RP em 10 doentes; NR em 4 doentes RC radiológica em 1 doente; RP em 9; NR em 5
(Donovan et al., 2017)	7 brônquio principal 23 brônquio secundário 12 brônquio terciário	Só Braquiterapia (13) RTE prévia (22)	Melhoria na tosse (75%); hemoptise (76.40%)e dor (25.71%)
(Knox, Bece, Bucci, Moses, & Graham, 2018)	71% Traqueia ou brônquio principal 73% Brônquio secundário ou terciário	Só braquiterapia (7) RTE prévia (75)	-

Tabela 4: Critérios de Elegibilidade

Autor, ano	Critérios de Elegibilidade para o tratamento de Braquiterapia de Alta Taxa de Dose
(Stout et al., 2000)	Sintomatologia associada, estadio III sem envolvimento supraclavicular, inoperável; tolerar broncoscopia ou RTE
(Kelly et al., 2000)	Esperança média de vida suficientemente longa para aguentar o tratamento, tolerar broncoscopia, sintomatologia associada, não compressão de vias aéreas
(Quantrill, Burt, Barber, & Stout, 2000)	Doentes com metástases endobrônquicas
(Solomonov, Rosenblatt, Ben- Izhak, Goralnik, & Yigla, 2001)	Atelectasia persistente e obstruções recorrentes
(Celebioglu B. et al., 2002)	Tumor de pulmão histologicamente comprovado e inoperável, visível por broncoscópico.
(Hackl et al., 2003)	Doentes comprovados por biopsia com metástases endobrônquicas devido a tumor primário de carcinoma de não pequenas células. Sinais e sintomas significativos de obstrução devida ao tumor.
(Janusz Skowronek et al., 2003)	Doentes com doença pulmonar avançada
(J. Skowronek, Piotrowski, Młynarczyk, & Ramlau, 2004)	Tumor inoperável
(Santini, Bianchi, Isamitt, Carvajal, & Silva, 2006)	Tolerar decúbito dorsal, tumor endobrônquico comprovado, esperança de vida <3 meses, obstrução das vias aéreas não grave, boa coagulação
(Mallick, Sharma, & Behera, 2007)	Estadio avançado da doença, tumor comprovado histologicamente, sintomatologia associada.
(Ozkok et al., 2008)	Tumor comprovado histologicamente e via broncoscópica, KPS > 60
(Zorlu, Selek, Emri, Gurkaynak, & Akyol, 2008)	Doença endobrônquica comprovada e com persistência de sintomas.
(Kubaszewska, Skowronek, Chicheł, & Kanikowski, 2008)	Doença endobrônquica ou metástases pulmonares, BT prévia, sintomatologia associada, WHO ≥ 3
(Gist et al., 2009)	KPS> 60, Tumor comprovado histologicamente localizada na árvore brônquica
(Janusz Skowronek, Kubaszewska, Kanikowski, Chicheł, & Młynarczyk, 2009)	Boa performance status, tumor visível por broncoscópico. Sintomatologia associada, estadio avançado.
(Dagnault, Ébacher, Vigneault, & Boucher, 2010)	Persistência de sintomas,
(Guarnaschelli & Jose, 2010)	Tumor histologicamente comprovado, persistência de sintomas, obstrução endobrônquica.
(Guilcher et al., 2011)	CNPC comprovado histologicamente, TC de tórax normal, não ter metástases, ter contra-indicações para cirurgia ou RTE.
de Aquino Gorayeb, Gregório, de Oliveira, Aisen, & Carvalho, 2013)	Tumor histologicamente comprovado e por via broncoscópico também.
(Puksa et al., 2015)	Tumor comprovado por broncoscópico e histologicamente, não tolerar tratamentos radicais.
(Goldberg et al., 2015)	Inoperáveis, Tumor visível por broncoscópico e por imagem, obstrução
(Of et al., 2016)	Tumores comprovados por broncoscópico, sintomatologia associada, KPS≥ 50.
(Donovan et al., 2017)	Tumores comprovados por broncoscópico e por imagem, sintomas de obstrução.
(Knox, Bece, Bucci, Moses, & Graham, 2018)	Obstrução das vias aéreas, hemoptise

Tabela 5: Complicações no tratamento

Autor, ano	Complicações do tratamento
(Stout et al., 2000)	Hemoptise fatal: 7 (4 de BT e 3 de RTE). Não se encontrou incidentes de ansiedade ou casos depressivos nos dois tratamentos.
(Kelly et al., 2000)	Hemoptise fatal: 8 Em apenas 3 doentes foi determinado a causa do sangramento, como resultado do tratamento.
(Quantrill, Burt, Barber, & Stout, 2000)	Não houve complicações.
(Solomonov, Rosenblatt, Ben- Izhak, Goralnik, & Yigla, 2001)	Não houve complicações.
(Celebioglu B. et al., 2002)	Dor torácica: 9; Hemoptise: 1
(Hackl et al., 2003)	Bronquite assintomáticas: 3; Hemoptise: 1; Morte devido a fistula: 1
(Janusz Skowronek et al., 2003)	Necrose superficial: 42; Fistulas bronco-esofágicas: 6; Tosse e febre
(J. Skowronek, Piotrowski, Młynarczyk, & Ramlau, 2004)	Tosse e febre
(Santini, Bianchi, Isamitt, Carvajal, & Silva, 2006)	Hemoptise fatal: 1; Hemoptise: 2
(Mallick, Sharma, & Behera, 2007)	Odinofagia: 32; Tosse: 29; Hemoptise fatal: 1; Fibrose: 10
(Ozkok et al., 2008)	-
(Zorlu, Selek, Emri, Gürkaynak, & Akyol, 2008)	Dispneia: 14; Hemoptise: 5; Hemoptise fatal: 1; Edema pulmonar: 1
(Kubaszewska, Skowronek, Chicheł, & Kanikowski, 2008)	-
(Gist et al., 2009)	Disfagia grau I: 2
(Janusz Skowronek, Kubaszewska, Kanikowski, Chicheł, & Młynarczyk, 2009)	-
(Dagnault, Ébacher, Vigneault, & Boucher, 2010)	Hemorragia durante a broncoscopia: 1; Falha respiratória: 1; Bronquite por radiação grau I: 42
(Guarnaschelli & Jose, 2010)	Pneumotórax: 1; Hemoptise fatal: 1
(Guilcher et al., 2011)	Insuficiência respiratória: 2; Ulceração bronquial: 2; Pneumotórax: 3; Mucite grau III: 2; Bronquite por radiação: 44; Estenose bronquial: 21; Necrose bronquial: 7; Hemoptise: 15; Morte por complicações: 10
de Aquino Gorayeb, Gregório, de Oliveira, Aisen, & Carvalho, 2013)	Broncospasmos: 2; Arritmias: 2; Bronquite por radiação: 18; Estenose bronquial: 1; Fistula bronquial: 2; Hemoptise fatal: 8
(Pukša et al., 2015)	Estenose das vias áreas de grau I: 1
(Goldberg et al., 2015)	-
(Of et al., 2016)	Bronquite por radiação: 3; pneumonia: 1; Migração do cateter devido à tosse severa: 1
(Donovan et al., 2017)	Não houve complicações
(Knox, Bece, Bucci, Moses, & Graham, 2018)	Não houve complicações

Referências Bibliográficas

1. Sequeira T. Câncer do pulmão: o desafio constante. 2014; Available from: <http://hdl.handle.net/10400.10/1163>.
2. Fernando G, Crm VI, Crm-sp PMM. Aspectos clínicos e histopatológicos em câncer de pulmão: análise dos dados de uma instituição no interior paulista entre 1997 e 2008. 2008;72-8.
3. Nguyen NA, Sur RK. Brachytherapy in lung cancer: a review. *Transl Cancer Res.* 2015;4(4):381-96.
4. Begalli BM. Estudo da ação citotóxica dos adenovírus Adp53 e AdCDKN2A em associação com cisplatina sobre linhagens de carcinoma de pulmão de células não pequenas (NSCLC) Estudo da ação citotóxica dos ade-novírus Adp53 e AdCDKN2A em associação com cisplatina sobre li. 2013.
5. Escobar-sacristán JA, Granda-orive JI, Jiménez TG, Delgado JM. Braquiterapia endobronquial para el trata-miento de los tumores malignos de pulmón. *Eur Respir J [Internet].* 2007;5(4):240-5. Available from: <http://www.elsevier.es/es-revista-the-european-respiratory-journal-271-articulo-braquiterapia-endobronquial-el-tratamiento-los-13070201>.
6. E.B.Podgorsak. Radiation Oncology Physics: A Handbook for teachers and stunents. 2005.
7. International Commission on Radiological Units and Measurements. Specification for Reporting Intracavi-tary Therapy in Gynecology. 1985.
8. Peter J. Hoskin. Radiotherapy in Practice - Brachytherapy. Radiotherapy in Practice - Brachytherapy. 2013.
9. Fortunato M, Feijó S, Almeida T, Mendonça V, Aguiar M, Jorge M, et al. Braquiterapia endoluminal HDR no tratamento de tumores primários ou recidivas na árvore traqueobrônquica. *Rev Port Pneumol [Internet].* 2015;15(2):151-64. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0873-2159\(15\)30124-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0873-2159(15)30124-0).
10. Skowronek J. Brachytherapy in the treatment of lung cancer - a valuable solution. *J Contemp Brachytherapy.* 2015;7(4):297-311.
11. Nori D. Brachytherapy for Carcinoma of the Lung. 2001;1-13.
12. Kawamura H, Ebara T, Katoh H, Tamaki T, Ishikawa H, Sakurai H, et al. Long-term results of curative intraluminal high dose rate brachytherapy for endobronchial carcinoma. *Radiat Oncol [Internet].* 2012;7(1):1-6. Available from: <https://ro-journal.biomedcentral.com/articles/10.1186/1748-717X-7-112>.
13. Kawamura H, Ebara T, Katoh H, Tamaki T, Ishikawa H, Sakurai H, et al. Long-term results of curative intraluminal high dose rate brachytherapy for endobronchial carcinoma. p. 1-6.
14. Celebioglu B, Gurkan O.U, Erdogan S, Savas I, Köse K, Kurtman C, et al. High dose rate endobronchial brachytherapy effectively palliates symptoms due to inoperable lung cancer. *Jpn J Clin Oncol [Internet].* 2002;32(11):443-8. Available from: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L43102764>.
15. Santini AB, Bianchi BG, Isamitt DD, Carvajal CC, Silva GP. High Dose Rate Endobronchial Brachytherapy in Lung Cancer in Patients with Central Airway Obstruction. 2006;(March). Available from: <https://www.intechopen.com/books/brachytherapy/the-role-of-brachytherapy-in-the-management-of-advanced-lung-cancer>.
16. Mallick I, Sharma SC, Behera D. Endobronchial brachytherapy for symptom palliation in non-small cell lung cancer-Analysis of symptom response, endoscopic improvement and quality of life. *Lung Cancer.* 2007;55(3):313-8.
17. Ozkok S, Karakoyun-Celik O, Goksel T, Mogulkoc N, Yalman D, Gok G, et al. High dose rate endobronchial brachytherapy in the management of lung cancer: Response and toxicity evaluation in 158 patients. *Lung Cancer.* 2008;62(3):326-33.
18. Zorlu AF, Selekt U, Emri S, Gurkaynak M, Akyol FH. Second line palliative endobronchial radiotherapy with HDR Ir 192 in recurrent lung carcinoma. *Yonsei Med J.* 2008;49(4):620-4.
19. Kubaszewska M, Skowronek J, Chichet A, Kanikowski M. The use of high dose rate endobronchial brachytherapy to palliate symptomatic recurrence of previously irradiated lung cancer. *Neoplasma.* 2008;55(3):239-45.
20. Gist ST, Roberto L, Oliveira D, Tizuko C, Oshima F, Artigiani-neto R, et al. Braquiterapia endoluminal HDR no tratamento de tumores primários ou recidivas na árvore traqueobrônquica. *Arq Gastroenterol [Internet].* 2009;XV(2):116-20. Available from: <http://www.scielo.br/pdf/ag/v46n1/07.pdf>.
21. Skowronek J, Kubaszewska M, Kanikowski M, Chichet A, Mlynarczyk W. HDR endobronchial brachytherapy (HDRBT) in the management of advanced lung cancer - Comparison of two different dose schedules. *Radiother Oncol [Internet].* 2009;93(3):436-40. Available from: [http://www.thegreenjournal.com/article/S0167-8140\(09\)00553-2/fulltext](http://www.thegreenjournal.com/article/S0167-8140(09)00553-2/fulltext).
22. Guarnaschelli JN, Jose BO. Palliative High-Dose-Rate Endobronchial Brachytherapy for Recurrent Carcinoma: The University of Louisville Experience. *J Palliat Med [Internet].* 2010;13(8):981-9. Available from: <http://www.liebertonline.com/doi/abs/10.1089/jpm.2009.0411>.
23. Guilcher MA Le, Prevost B, Sunyach MP, Peiffert D, Maingon P, Thomas L, et al. High-dose-rate brachytherapy for non-small-cell lung carcinoma: A retrospective study of 226 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2011;79(4):1112-6.
24. de Aquino Gorayeb MM, Gregório MG, de Oliveira EQ, Aisen S, Carvalho H de A. High-dose-rate brachytherapy in symptom palliation due to malignant endobronchial obstruction: A quantitative assessment. *Brachytherapy.* 2013;12(5):471-8.
25. Goldberg M, Timotin E, Farrell T, Puksa S, Donde B, Sur R. A prospective analysis of high-dose-rate endobronchial brachytherapy in the palliation of obstructive symptoms in lung cancer patients: A single-institution experience. *Brachytherapy [Internet].* 2015;14(5):655-61. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.brachy.2015.04.005>.
26. Donovan E, Timotin E, Farrell T, Donde B, Puksa S, Sur R. Endobronchial brachytherapy for metastasis from extrapulmonary malignancies as an effective treatment for palliation of symptoms. *Brachytherapy [Internet].* 2017;16(3):630-8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.brachy.2017.01.003>.
27. Knox MC, Bece A, Bucci J, Moses J, Graham PH. Endobronchial brachytherapy in the management of lung malignancies: 20 years of experience in an Australian center. *Brachytherapy [Internet].* 2018;17(6):973-80. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.brachy.2018.07.010>.

28. Kelly JF, Delclos ME, Morice RC, Huaringa 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* [Internet]. 2000;48(3):697–702. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11020566>.
29. Quantrill SJ, Burt PA, Barber P V., Stout R. Treatment of endobronchial metastases with intraluminal radiotherapy. *Respir Med* [Internet]. 2000;94(4):369–72. Available from: [http://www.resmedjournal.com/article/S0954-6111\(99\)90731-X/abstract](http://www.resmedjournal.com/article/S0954-6111(99)90731-X/abstract).
30. Solomonov A, Rosenblatt E, Ben-Izhak O, Goralnik L, Yigla M. High-dose-rate endobronchial brachytherapy in endobronchial metastatic malignant chondroid syringoma. *Respiration*. 2001;68(4):406–10.
31. Hackl A, Prettenhofer U, Stranzl H, Mayer R, Wurzinger G, Gabor S. Fractionated Intraluminal HDR 192 Ir Brachytherapy as Palliative Treatment in Patients with Endobronchial Metastases from Non-Bronchogenic Primaries. *Strahlentherapie und Onkol*. 2003;178(8):442–5.
32. Skowronek J, Piotrowski T, Ramlau R, Cofta S, Świerkocki K, Piorunek T, et al. The repeated use of high dose rate brachytherapy for locally recurrent lung cancer. *Reports Pract Oncol Radiother*. 2003;8(4):127–37.
33. Skowronek J, Piotrowski T, Młynarczyk W, Ramlau R. Advanced tracheal carcinoma - A therapeutic significance of HDR brachytherapy in palliative treatment. *Neoplasma*. 2004;51(4):313–8.
34. Dagnault A, Ébacher A, Vigneault É, Boucher S. Retrospective study of 81 patients treated with brachytherapy for endobronchial primary tumor or metastasis. *Brachytherapy*. 2010;9(3):243–7.
35. Of D, Of D, Pulmonary DO, Of D, Of D, Resident S, et al. High-Dose Rate Endobronchial brachytherapy (HDREB) for palliation of lung cancer : An Observational study * Dr Meenu Gupta. 2016;(July):53–7.
36. Stout R, Barber P, Burt P, Hopwood P, Swindell R, Hodgetts J, et al. Clinical and quality of life outcomes in the first United Kingdom randomized trial of endobronchial brachytherapy (intraluminal radiotherapy) vs. external beam radiotherapy in the palliative treatment of inoperable non-small cell lung cancer. *Radiother Oncol*. 2000;56(3):323–7.
37. Puksa S, Hann C, Hunter R, Timotin E, Sur RK, Nguyen N-TA. Endotracheal brachytherapy alone: An effective palliative treatment for tracheal tumors. *Brachytherapy* [Internet]. 2015;14(4):543–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.brachy.2015.02.193>.
38. Escobar-Sacristán J a, Granda-Orive JI, Gutiérrez Jiménez T, Delgado JM, Rodero Baños a, Saez Valls R. Endobronchial brachytherapy in the treatment of malignant lung tumours. *Eur Respir J Off J Eur Soc Clin Respir Physiol*. 2004;24(3):348–52.
39. Speiser BL, Spratling L. Remote afterloading brachytherapy for the local control of endobronchial carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1993.
40. Simone II CB, Jones JA. Palliative care for patients with locally advanced and metastatic non-small cell lung cancer. *Ann Palliat Med* [Internet]. 2013;2(4):178–88. Available from: <http://www.amepc.org/apm/article/view/2650/3722>.
41. Ung YC, Yu E, Falkson C, Haynes AE, Stys-Norman D, Evans WK, et al. The role of high-dose-rate brachytherapy in the palliation of symptoms in patients with non-small-cell lung cancer: A systematic review. *Brachytherapy* [Internet]. 2006 Jul 1 [cited 2018 Feb 24];5(3):189–202. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1538472106001991>.
42. Hosni A, Bezjak A, Rink A, Czarnecka K, McPartlin A, Patterson S, et al. High Dose Rate Brachytherapy as a Treatment Option in Endobronchial Tumors. *Lung Cancer Int* [Internet]. 2016;2016:1–5. Available from: <http://www.hindawi.com/journals/lci/2016/3086148/>.
43. Skowronek J, Piorunek T, Kanikowski M, Chichet A, Bielela G. Definitive high-dose-rate endobronchial brachytherapy of bronchial stump for lung cancer after surgery. *Brachytherapy* [Internet]. 2013;12(6):560–6. Available from: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S153847211300278X?_rdoc=1&_fmt=high&_