
"Ensaio Terapêutico com Heparina, Poliquimioterapia e Agentes Antifibrinolíticos em Casos de Tumores Sólidos Metastáticos"

Cezar A. Chiaffitelli *
Alvaro J. Luongo Cespedes **
Sued O. Rodrigues ***
Francisco D'Elia Filho ****

CHIAFFITELLI, Cezar A. et alii. Ensaio Terapêutico com heparina, poliquimioterapia e agentes antifibrinolíticos em casos de tumores sólidos metastáticos. Rev. Bras. de Cancerologia, Brasília, 28(2): —, Março/Abril, 1978.

RESUMO: Em 9 casos de TU sólidos avançados, foi ensaiada terapêutica anticoagulante e antifibrinolítica: Numa primeira etapa com citostáticos e anticoagulantes, se tentou impedir a formação de micro-metástases e facilitar a penetração de quimioterápicos nas metástases já formadas, com a intenção de destruí-las. Numa segunda etapa, com antifibrinolíticos apenas, se tentou **impedir** o crescimento de metástases já constituídas. Este objetivo, se alcançado, poderia proporcionar uma relação TUMOR-HÓSPEDE aceitável, às expensas de um agente não tóxico. Os resultados foram díspares. Por isso mesmo cremos que pesquisas neste sentido devem prosseguir até se estabelecer definitivamente o papel exato dos mecanismos de coagulação e fibrinólise na formação e comportamento da doença metastática.

Partindo do princípio de que a fibrina interfere no mecanismo nidação e formação de micro-metástases, decidimos utilizar a HEPARINA numa tentativa de impedir, ou diminuir, a formação de fibrina, e assim interromper este processo. As células circulantes, impedidas de nidar seriam, então, destruídas por agentes citostáticos.

Ao mesmo tempo, sabe-se que a HEPARINA facilita a permeabilização das metástases já formadas à penetração de agentes quimioterápicos. Assim, a adição de HEPARINA antes, durante e após planos quimioterápicos, poderia influir favoravelmente nestes dois mecanismos.

Concomitantemente, existem formações neoplásicas que liberam agentes fibri-

rólíticos, a fim de destruir o excesso de fibrina que lhes serve de matriz e através do qual se desenvolvem. A utilização de um agente anti-fibrinolítico impediria, teoricamente, o crescimento metastático nos casos em que os tumores segregassem substâncias

-
- * Radioterapeuta — Chefe do Serviço de Oncologia e Radioterapia da A.C. Santa Casa de Rio Grande. Prof. de Oncologia da FURG.
 - ** Radioterapeuta — Físico do Serviço de Oncologia e Radioterapia da A.C. Santa Casa de Rio Grande.
 - *** Departamento de Processamento de Dados do Serviço de Oncologia e Radioterapia de A.C. Santa Casa de Rio Grande.
 - **** Estagiário do Serviço de Oncologia e Radioterapia da A.C. Santa Casa de Rio Grande. Chefe do Laboratório de Análises Clínicas da A.C. Santa Casa de Rio Grande.

lisadoras desta. O tumor ficaria, então, encapsulado numa capa de fibrina, impedido de crescer.

Assim, traçamos uma estratégia que, hipoteticamente, agiria em dois pontos:

a — Um agente anticoagulante, impedindo a formação de novas metástases, e ajudando a destruir as já existentes.

b— Nas metástases já formadas e resistentes, a adição de um agente anti-fibrinolítico, com a intenção de mantê-las estacionadas.

Para tanto, utilizamos a HEPARINA e o ÁCIDO TRANEXÂMICO (*) em alguns casos de carcinomas avançados, e cujos resultados merecem ser analisados.

Dispuzemos de 13 casos de carcinomas, avançados, dos quais foram computados apenas 9, devido ao tempo exíguo de tratamento para os outros 4 casos. Distribuem-se da seguinte forma:

- 5 casos de Ca de mama
- 2 casos de Ca de endométrio
- 1 caso de Ca de pulmão
- 1 caso de Ca de colo de útero.

Nos casos tratados com HEPARINA e citostáticos, aquela foi utilizada na dose de 5.000 UI cada 6 hs, 3 dias antes, durante e 3 dias depois do ciclo de poliquimioterapia. Tratavam-se de 3 casos: 1 Ca de mama, 1 Ca de colo de útero e 1 Ca de endométrio, todos com metástases pulmonares evidentes.

A quimioterapia utilizada baseou-se no seguinte esquema:

- 1º dia — Adriamicina, 60 mg/m²
- 2º dia — Oncovin, 1,4 mg/m²
- 2º, 3º, 4º e 5º dias — Enduxan, 400 mg/m².

Foram executados 3 ciclos, com intervalos de 1 mês entre cada um.

Foi realizada uma avaliação provisória ao fim de um período de 3 a 7 meses, quando obtivemos os seguintes resultados, após esta terapêutica:

Caso 1: Caso de Ca de colo de útero com metástases pulmonares. Desaparição completa das metástases pulmonares. C.R. = 100%.

Caso 2: Caso de Ca de mama com metástases pulmonares. Desaparição parcial das metástases. C.R. = 70%.

Caso 3: Nenhuma modificação foi observada, no caso de Ca de endométrio. N.R.

A evolução destes casos, nos meses posteriores, foi paradoxal. No caso 1, após 4/5 meses, o estado da doente se deteriorou e faleceu com enorme massa abdominal palpável e recidiva das metástases peri-hilares (sendo que o resto do parênquima pulmonar permaneceu normal). Não respondendo ao 4º ciclo de QT e HEPARINA.

No caso 2, após 4 meses de desaparecimento da maior parte das metástases pulmonares, foi estabelecido um regime de AC. TRANEXÂMICO, na dose de 4g/dia, e assim manteve-se estacionária, sem quimioterápicos, por mais 3 meses. Ao fim deste tempo, fez uma metástase cerebral e faleceu.

No Caso 3, após 2 ciclos de QT + HEPARINA, as enormes massas metastáticas

(*) TRANSAMIN, gentileza do laboratório NIKKHO.

Os resultados obtidos estão resumidos em 2 tabelas

TABELA A – Casos tratados com HEPARINA + QT

TUMOR PRIMITIVO	METÁSTASES	CICLOS	RESPOSTAS
Ca de mama	Pulmonar	Abril Maio Junho Julho	CR = 70% em 7 meses
Ca de colo de útero	Pulmonar	Março Abril Maio	CR completa (100%) em 4 meses
Ca de endométrio	Pulmonar	Julho Agosto	N.R. (Não houve resposta)

TABELA B – Casos tratados com ÁCIDO TRANEXÂMICO.
11 casos, sendo 4 não computáveis (tempo exíguo).

TUMOR PRIMITIVO	METÁSTASES	RESPOSTA
Ca de mama	Ósseas	N.R.
Ca de endométrio	Ósseas Partes moles	N.R.
Ca de mama	Ganglionares	C.R. (6 meses)
Ca de pulmão	Mediastino Ósseas Sind. para-neop.	N.R.
Ca de mama	Pulmão S.N.C.	C.R. (6 meses)
Ca de mama	Pulmão	R.P. – pulmão = C.R. óssea = N.R.
Ca de endométrio	Pulmonar	N.R.

pulmonares não experimentaram qualquer tipo de remissão. A doença neoplásica prosseguiu sua evolução, encontrando-se atualmente com metástases em partes moles (coxa direita e couro cabeludo) e ainda com progressão nítida das metástases pulmonares.

Nos casos tratados com ÁC. TRANEXÂMICO, se utilizou o seguinte esquema: 3/4 g/diários, por 3 meses de observação, sem qualquer outra droga. O que se desejava saber era se havia estabilização do crescimento das metástases já formadas. Na maior parte dos casos não foi atingido este objetivo.

Há que assinalar que, em 3 casos, se obteve a paralisação de crescimento das metástases existentes, mas em outros 10 casos não se conseguiu impedir que a doença metastática continuasse evoluindo, como no caso (10), em que a doente prosseguiu sua metastatização óssea, enquanto era estabilizada a sua metástase pulmonar. Provavelmente, características próprias dos tecidos em jôgo interfiram no mecanismo de antifibrinólise do ÁC. TRANEXÂMICO.

Outra hipótese é que o dito ácido facilitaria a nidação de micro metástases, através de células circulantes ainda viáveis; neste caso seria aconselhável utilizar todos os meios possíveis de atuar sobre estas, através de QT ou de HEPARINA, antes de intentar terapêutica de Base com agentes antifibrinolíticos, como o ÁC. TRANEXÂMICO.

Outra hipótese é de que estes casos não secretariam agentes fibrinolíticos ou de que

não possuam matriz de fibrina a partir da qual as metástases possam desenvolver-se. Pesquisas de restos de fibrina no sangue não puderam ser realizadas em nosso meio, o que seria uma boa indicação no uso do ÁC. TRANEXÂMICO ou da HEPARINA, previamente, em qualquer PLANO.

Num futuro próximo, talvez a estratégia HEPARINA + QT seguida de ÁC. TRANEXÂMICO seja empregada rotineiramente, quando se intentar atuar sobre a doença neoplásica, utilizando agentes não convencionais como coadjuvantes.

SUMMARY

In nine cases of advanced tumors, an anticoagulant and antifibrinolytic therapy was assayed; in a first stage, using cytostatics and anticoagulants, we tried to avoid the formations of micrometastasis and tried to facilitate the penetration of chemotherapeutics in already formed metastasis, with the intention of destroying them. In a second stage, using only antifibrinolytics, we tried to avoid the growth of already formed metastasis. If this aim were attained, it could provide a good TUMOR-GUEST relation, made possible by a non-toxic agent.

The results were enequal. That is why we believe that such research should be carried on until we can definitely establish the exact role of the coagulation and fibrinolysis mechanisms in the formation and behaviour of the metastatic disease.

BIBLIOGRAFIA:

- 1) I. Ballini e J. Guimarães — Metástases Hematogênicas — Rev. Bras. de Cancerologia — 1963 — outubro nº 24.
- 2) Birger Astedt e col. — Treatment of advanced breast cancer with Chemotherapeutics and inhibition of coagulation and fibrinolysis — Acta Médica Escandínava — 574/77

- 3) Birger Astedt a col. — Arrest of growth of ovarian tumor by Tranexamic Acid — JAMA — julho 1977 — Vol. 238 nº 2.
- 4) I. Ballini — Estudo sobre a disseminação hematogênica do Sarcoma de Yoshida "O Hospital" — Dez. 1962—Vol. 62 nº 6.
- 5) J. Guimarães e col. — The effect of muscular stress on the metastatic spread of the Yoshida Sarcoma — "O Hospital". out/63 Vol. 64.
- 6) I. Ballini e J. Guimarães — Tumor producing capacity of transplanted lung and spleen taken from Yoshida Sarcoma bearing rats — Separatum "Experientia" 18,186 — 1962.
- 7) J. Guimarães — I. Ballini e M.C. Santos Motta — Hormonal influence on metastatic spread of the Yoshida Sarcoma — Separatum "Experientia" 19,199 — 1963.
- 8) Elias EG, Shukla SK, Mink IB — Heparin and chemotherapy in the management of inoperable lung carcinoma — "Cancer" 36, 129—136, 1975.