

TRATAMENTO DE VÁRIOS TIPOS DE TUMORES SÓLIDOS COM INFUSÃO CONTÍNUA, INTRARTERIAL, DE SOLUÇÃO DE "METHOTREXATE" ASSOCIADA À ADMINISTRAÇÃO SIMULTÂNEA E DESCONTÍNUA DO FATOR CITROVORUM E COMPLEMENTAÇÃO PELA TELECOBALTOTERAPIA *

M. SANTOS SILVA **

Rio de Janeiro

Os antagonistas do ácido fólico, introduzidos na prática clínica em 1948 por Farber e colaboradores¹, que demonstraram serem várias dessas substâncias, principalmente a Aminopterina, capazes de produzir remissões clínicas e hematológicas na leucemia infantil, vêm despertando nos últimos anos renovado interesse. Além de serem úteis para o tratamento das leucemias agudas infantil e capazes de produzir melhoras clínicas em doentes de leucemia crônica, linfossarcoma, doença de Hodgkin, reticulossarcoma, micosis fungóide, carcinoma baso celular da pele e coriocarcinoma^{12 a 14}, possuem, quando administrados por via arterial através de infusão contínua, grande atividade inibidora do crescimento de vários tumores sólidos, notadamente dos carcinomas localizados na cabeça e no pescoço e no aparelho genital feminino.

A exemplo do que fizeram Sullivan e Sykes¹⁵, Burchenal e o grupo as-

sociado de Kenya^{16 e 17} e de acordo com o que observamos em 1960 no "James Ewing Hospital" do "Memorial Cancer Center" de Nova Iorque junto ao grupo de Karnofsky, resolvemos utilizar o método de infusão regional de solução de Methotrexate para o tratamento de vários tipos de tumores sólidos.

RACIONALIDADE DO MÉTODO

Quando se estuda o comportamento ou a história natural dos vários tipos de neoplasias malignas, verifica-se que certos tumores permanecem localizados durante período de tempo relativamente longo e sem dar metástases distantes, produzindo sintomas ou provocando a morte do hospedeiro por progressiva invasão local. Então neste caso a maioria dos cânceres que se localizam na cabeça e no pescoço, no colo uterino e na bexiga urinária. Por outro lado, como

* Trabalho apresentado para concorrer à cadeira n.º 53 da Academia Brasileira de Medicina Militar.

** Membro titular da Academia Brasileira de Medicina Militar — cadeira n.º 53.

refere Sullivan¹⁸, certos tumores malignos dos colons controlados cirurgicamente quanto à lesão primária, têm na metástase hepática, o responsável pela continuação da doença e pela ulterior morte do doente. Esse tipo de doença, o câncer primitivo do fígado e certos tipos de colangiocarcinomas que partem dos canais biliares proximais, não podem ser tratados pelos métodos clássicos, mas, como estão localizados em território tributário da artéria hepática, podem ser abordados terapêuticamente com a infusão regional de agente químico citolítico ativo, administrado nessa artéria.

Segundo Sullivan, está no seguinte a racionalidade da infusão arterial contínua com "Methotrexate", associada ao uso do antídoto específico:

- 1) — A administração de medicamentos por via arterial permite maior concentração no local da doença, o que foi demonstrado experimentalmente no caso da difusão com solução de "Methotrexate"¹⁹.
- 2) — A administração contínua permite surpreender durante o tratamento, todos os estádios metabólicos celulares, assegurando ação antimetabólica, e que seria impossível de obter se a medicação fôsse administrada em momento de inatividade metabólica celular como pode ocorrer nos tratamentos

clássicos, através da administração de dose única diária.

- 3) — A administração intramuscular do antagonista da substância antimetabólica permite a infusão local de doses elevadas da droga sem que se produza toxicidade geral acentuada.
- 4) — Para que os antimetabólicos exerçam ação citocida há necessidade que as células neoplásicas sejam a êles submetidas por longo período de tempo, pois não possuem êles, como as substâncias alquilantes, ação citocida aguda, "in vivo" ou "in vitro" e o fato foi experimentalmente demonstrado por Burchenal²⁰. Segundo os trabalhos experimentais de Mendelshon²¹, são necessários pelo menos 7 dias para marcar 90-100% dos ácidos nucléicos das células de um tumor maligno com substância radioativa, isto é, sete dias é o tempo necessário para que as células neoplásicas produzam os ácidos nucléicos necessários à sua multiplicação. Como a ação do antimetabólico impede a síntese "de nôvo" desses ácidos e como a população celular no tumor leva mais de 7 dias para produzir ácidos nucléicos para tôdas as células, para que o efeito antimetabólico seja total, há neces-

sidade de o antimetabólico ser administrado mais de 7 dias. De outra forma, o efeito desejado com relação ao crescimento do tumor, não é atingido.

CONSIDERAÇÕES SOBRE O "METHOTREXATE"

O "Methotrexate", nome pelo qual é atualmente mais conhecido o que antes era denominado A-Metopterina, é o sal sódico do ácido 4-Amino-N¹⁰ Metil-Pteroil Glutâmico, pó amarelo, prontamente solúvel, em água ou nas soluções parenterais de cloreto de sódio ou glicose usadas em clínica. As soluções permanecem medicamentosamente ativas durante duas semanas, à temperatura ambiente. São inativas as que contêm precipitado.

Segundo Burchenal e colaboradores²², o "Methotrexate" é prontamente absorvido e excretado "in natura" pelos rins. Por esta razão, todos os doentes candidatos ao tratamento pelas doses maciças da substância devem ser avaliados do ponto de vista da função renal. De outra forma, acúmulo indesejável da droga pode ocorrer, ocasionando reações tóxicas graves e até fatais.

Nos doentes com função renal alterada, quando a indicação do tratamento é mandatória, a administração da droga deve ser feita cuidadosamente e durante período de tempo menor, sendo continuado o uso do Fator Citrovorum uma

semana além do término do tratamento, o que evita a toxidade protraída.

O "Methotrexate" injetado na circulação é quase totalmente eliminado no fim de 6 horas. No fim da primeira hora, segundo Freeman-Narrood, é eliminado 50% da dose total, sendo pois em média, uma hora a semivida do Methotrexate assim administrado.

Na economia, o "Methotrexate" se distribui uniformemente nos líquidos extracelulares, passando pequena quantidade para o espaço raquidiano. Uma dose oral de "Methotrexate" é eliminada no fim de 12 horas. As grandes doses administradas pela bôca são absorvidas parceladamente e de forma não uniforme. A semivida da dose oral é o dôbro, aproximadamente, da dose venosa.

TOXICIDADE

A toxicidade do medicamento varia com a dose e o modo de administração. As grandes doses dadas por via venosa, (125 mgrs.) em 12-24 horas, são bem toleradas. A mesma dose administrada parceladamente, 5 mgrs. por dia, durante 25 dias, é supra letal (Sullivan).

Os primeiros sinais de toxicidade da droga aparecem na mucosa da bôca sob a forma de ulcerações mais ou menos profundas, esbranquiçadas, com fundo necrótico, sangrando com facilidade (figuras 1 e 2) e que se distribuem pela mucosa dos lábios, gengivas, bochechas e faringe, de acôrdo com grau de intoxicação medicamentosa. Essas lesões,

ainda que podendo preconizar intoxicação grave, pois podem se estender por todo o tubo digestivo ocasionando hemorragias e a morte do paciente, por si só, quando aparecem, não dão indicação taxativa para interrupção do tratamento. Apontam, todavia, para necessidade de observação clínica mais apurada e continuação do tratamento com doses menores, eventualmente associadas a maior dose de Fator Citrovorum. Quando aparecem lesões na mucosa da boca, o tratamento pode ser interrompido por 24 horas ou mais e continuando em seguida, com doses menores.

Quando as lesões da boca não podem ser controladas (figuras 3 e 4), seguem diarreia, dor abdominal, náuseas, vômito, hemorragia, perfuração intestinal e morte.

Na época, ou pouco antes de se implantarem as lesões da mucosa da boca, leucopenia e trombocitopenia podem ocorrer, associadas ou não aos sintomas que acompanham esses estados clínicos: susceptibilidades às infecções, febre, fe-

nômenos hemorrágicos, que vão do aparecimento de petéquias à franca hemorragia pelas gengivas ou pelo tubo digestivo. Erupções e pigmentação anormal são sinais tóxicos (figs. 5 a 7) ligados à hipersensibilidade à droga. Essas últimas manifestações e também a alopecia que as vêzes ocorre, são reversíveis e sem gravidade.

Como o "Methotrexate" produz alteração na crase sanguínea, avaliação hematológica total deve ser feita antes do início do tratamento. A leucometria total será repetida cada dois ou três dias durante o tratamento e semanalmente depois do término deste, até que desapareçam todos os sinais desfavoráveis ligados ao uso do medicamento.

A administração de doses fisiológicas de prednisona durante o período da infusão e por aproximadamente duas semanas depois da interrupção do tratamento, aumenta a tolerância à quimioterapia e torna menor a ação tóxica do quimioterápico sobre a medula óssea.

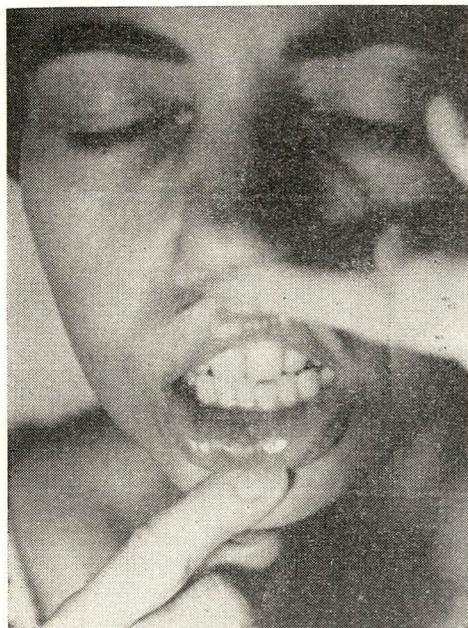


Fig. 1

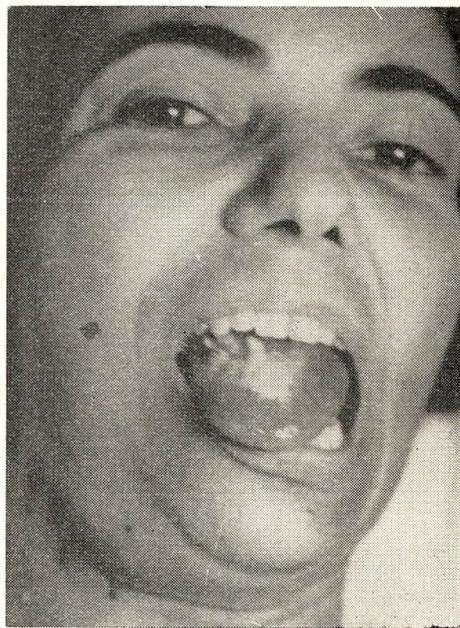


Fig. 2

Ulcação superficial típica da toxidade de "Methotrexate" na mucosa dos lábios. Zona de necrose do tumor da língua produzida pelo quimioterápico.

Ulcações produzidas na mucosa dos lábios, revestidas de induto amarelo típico, sangrando com facilidade. Hemorragia gengival. Essas lesões denotam intoxicação grave, eventualmente irreversíveis.

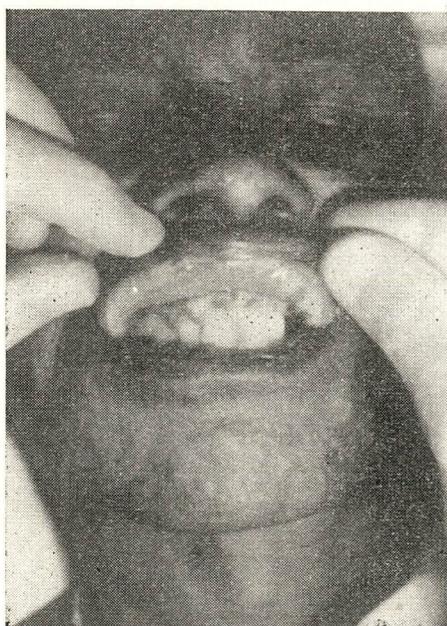


Fig. 3

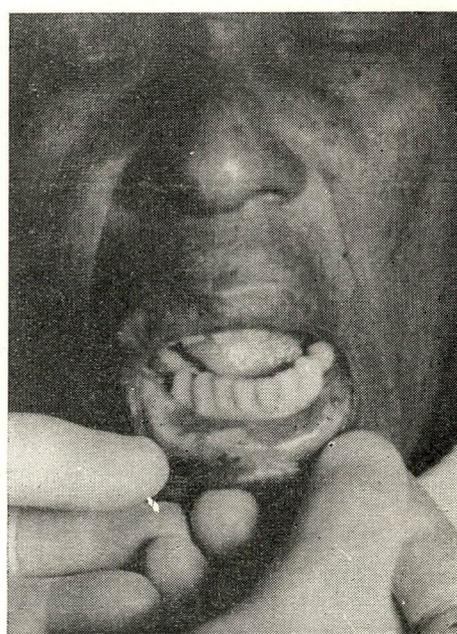


Fig. 4

MANIFESTAÇÕES TÓXICAS PRODUZIDAS PELO "METHOTREXATE"

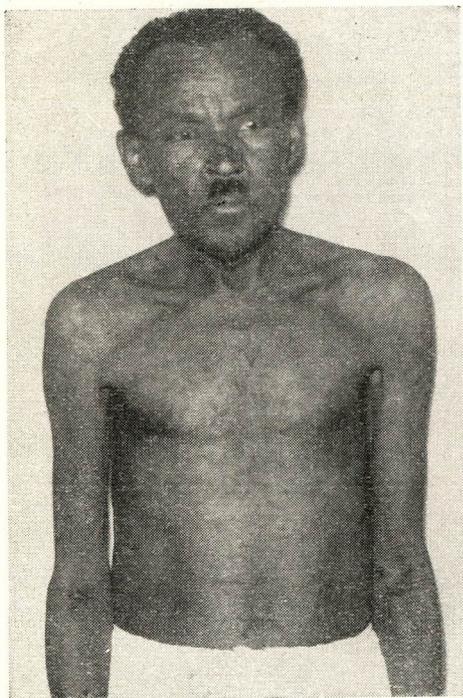


Fig. 5

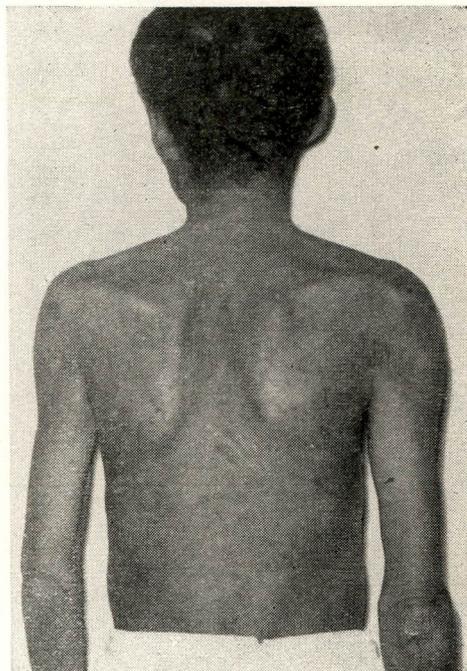


Fig. 6

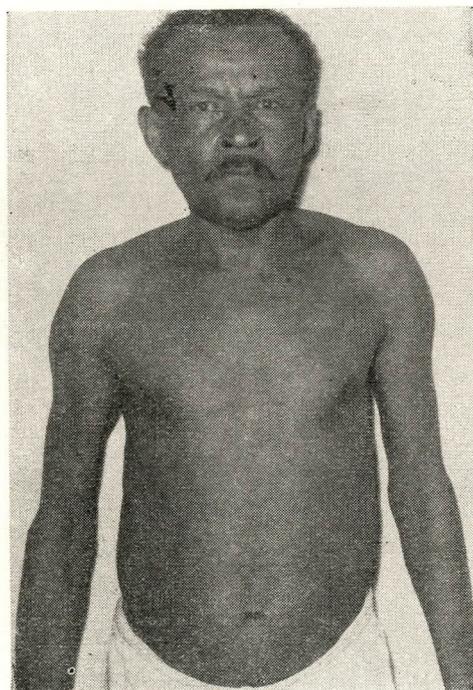


Fig. 7

Erupção máculo papulosa da pele do tronco e hiperpigmentação acentuada da pele da cabeça e do pescoço produzida pelo "Methotrexate". Note-se a recuperação do paciente (caso n.º 1).

MECANISMO DE AÇÃO

Segundo Huennekens^{25 e 26}, os 4-amino derivados do ácido fólico impedem a conversão do ácido fólico, que é metabòlicamente inativo, com o co-factor, em sua forma ativa, o ácido tetrahydrofólico, ácido-folínico ou Fator Citrovorum.

Além de impedir a conversão do ácido fólico em ácido folínico, o "Methotrexate" parece também competir metabòlicamente com o ácido folínico já existente nos tecidos. Quando isso ocorre, produzem-se alterações celulares tóxicas, irreversíveis.

O esquema mostra a ação impediendo do "Methotrexate". Na presença dele, é bloqueada a transformação do ácido fólico em ácido folínico, por impedir o transporte do radical formil o que impede a síntese de novas moléculas de ácidos nucléicos. O "Methotrexate" só difere do ácido fólico por possuir grupamento amino na posição 4 em lugar da hidroxila que caracteriza o ácido fólico. Daí serem êsses antagonistas chamados 4-amino derivados do ácido fólico.

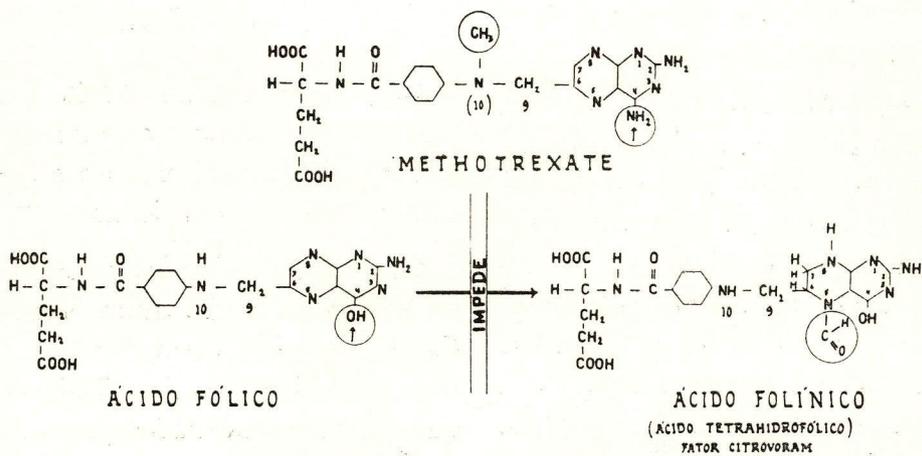


Fig. 8

ANTÍDOTO

A ação tóxica e a ação terapêutica do "Methotrexate" podem ser anuladas pelo Fator Citrovorum quando esta vitamina é administrada simultaneamente em dose suficiente para competir, desta vez, com a primeira. Todavia, quando o "Methotrexate" é introduzido por via arterial, diretamente na artéria que irriga o tumor, a concentração do antimetabólico na população celular de neoplasia é maior do que em qualquer outro tecido, não impedindo, o Fator Citrovorum, quando injetado no músculo, a ação antimetabólica do tumor. Nessa circunstância atenua a toxicidade geral produzida pela droga, sem anular-lhe o efeito terapêutico.

Quando o "Methotrexate" atua além de um certo ponto, nas células normais, produz lesão celular irreversível, não neutralizável pelo Fator Citrovorum. Para ser útil como antídoto, o Fator Citrovorum deve ser administrado antes dêsse tipo de lesão ter lugar. Calcula-se ser de até quatro horas, o tempo útil para que depois de ocorrida, a toxicidade possa ser revertida pelo Fator Citrovorum.

Quando o "Methotrexate" chega a competir com o Fator Citrovorum já existente no meio celular, produzem-se modificações e dano celular irreversível, pois êsse tipo de competição só tem lugar depois de impedida tôda a síntese "de nôvo" do referido fator.

Segundo Stouner e colaboradores²⁸,

o Fator Citrovorum injetado cada 6 horas durante a infusão das doses supraletais do Methotrexate não protege o indivíduo da mucosite da bôca e da faringe, do lado da infusão. Por isso, além da administração clássica do Fator Citrovorum, usaram-no também em bochechos e gargarejos de mistura com Hialuronidase, tendo com isso evitado a complicação em 100% dos casos, fato por nós não confirmado.

Westbury²⁹ fazendo infusão de "Methotrexate" com doses cêrca de 20 vezes menores, sem associar o antídoto, teve maior toxicidade e respostas clínicas menos duradouras.

MATERIAL

No presente trabalho é feita a revisão dos resultados obtidos com o método de tratamento até aqui exposto e que será adiante descrito com detalhes.

Os doentes referidos foram selecionados a esmo no Instituto Nacional de Câncer, Rio de Janeiro, Brasil, e na Clínica particular do autor. Todavia, para que fôssem aproveitados para êsse tipo de tratamento deviam preencher os seguintes requisitos:

- 1.º) — Estarem fora de possibilidade de tratamento pelos métodos clássicos;
- 2.º) — Terem doença de expressão básicamente local, segundo o critério já exposto anteriormente e com metástases apenas regional;

3.º) — Terem função renal satisfatória.

Entre agosto de 1960-agosto de 1963 tivemos oportunidade de tratar apenas 20 doentes. Isso, porque, o "Methotrexate" injetável não é até hoje obtido no Brasil, sendo muito elevado o custo do tratamento nas condições atuais.

MÉTODO DE TRATAMENTO

Todos os doentes foram tratados com infusão intrarterial de solução de "Methotrexate". A dose da substância a ser administrada nas 24 horas era dissolvida em 1 000 ml de soro glicosado a 5% e gotejado à razão de 12 gotas por minuto. Para vencer a resistência oferecida

pela pressão arterial, o frasco de soro contendo medicamento era elevado o suficiente. Últimamente, é usado soro em recipiente plástico em torno do qual é montado um aparelho de pressão arterial (fig. 7). Isso permite criar no sistema a pressão desejada e substitui em parte a bomba de Bowman.

Aparelho de pressão arterial montado em torno do frasco plástico do soro contendo "Methotrexate". Transmite-se ao sistema pressão suficiente para vencer a resistência à injeção arterial. Esse método exige fiscalização reiterada, o que não acontece quando se dispõe da bomba de Bowman, que permite obter fluxo constante.

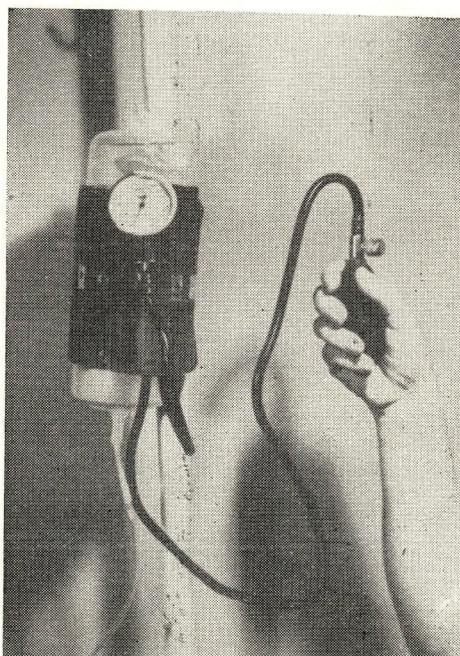


Fig. 9

A infusão do "Methotrexate" foi feita, de acôrdo com a localização da neoplasia, nas artérias: lingual, carótida externa, hipogástrica, hepática e gastroepiplóica.

A exatidão da posição do catéter pode ser verificada pela injeção através dêle, de substância corante especial. No Quadro I está esquematizado detalhes do cateterismo arterial.

Q U A D R O I

CATETERISMO ARTERIAL

M E T H O T R E X A T E				
Artéria cateterizada	Número de casos	Número de dias	Dose mínima	Dose máxima
Lingual	4	5	100	125
Carótida Externa	13	5 a 8	125	600
Hipogástrica	1	5	—	100
Hepática	1	5	—	525
Gastroepiplóica	1	7	—	525

Em todos os doentes foi feita uma única infusão.

Para cateterizar as diversas artérias usaram-se as seguintes técnicas:

ARTÉRIA CARÓTIDA EXTERNA E ARTÉRIA LINGUAL

Pratica-se incisão transversa de 5 centímetros, 3 centímetros abaixo do bordo da mandíbula, interessando a pele, o tecido subcutâneo e o músculo cuticular. Afastando-se o músculo esternocleido-ocíptomastoideo, faz-se a exposição e a ligadura do tronco lingofacial, expõe-se a jugular interna e a carótida primitiva.

Para dentro da carótida externa identifica-se a tireoideana superior, que dela emerge. Identificam-se as artérias lingual e facial.

O cateterismo da carótida externa deve ser feito sempre que possível através de um ramo colateral: a artéria tireoideana superior ou artéria lingual. Desta forma melhora-se a fixação do catéter e evita-se hemorragia por ocasião da retirada do mesmo.

Nas lesões exclusivamente localizadas na língua faz-se o cateterismo da artéria lingual e para isso dirige-se a ponto do catéter no sentido oposto ao que seria dirigido, caso se desejasse cateterizar a artéria carótida através da artéria lingual. A esteriorização do catéter é feita por contra abertura da pele próximo à fossa supraclavicular. O catéter é fixado à pele por pontos separados.

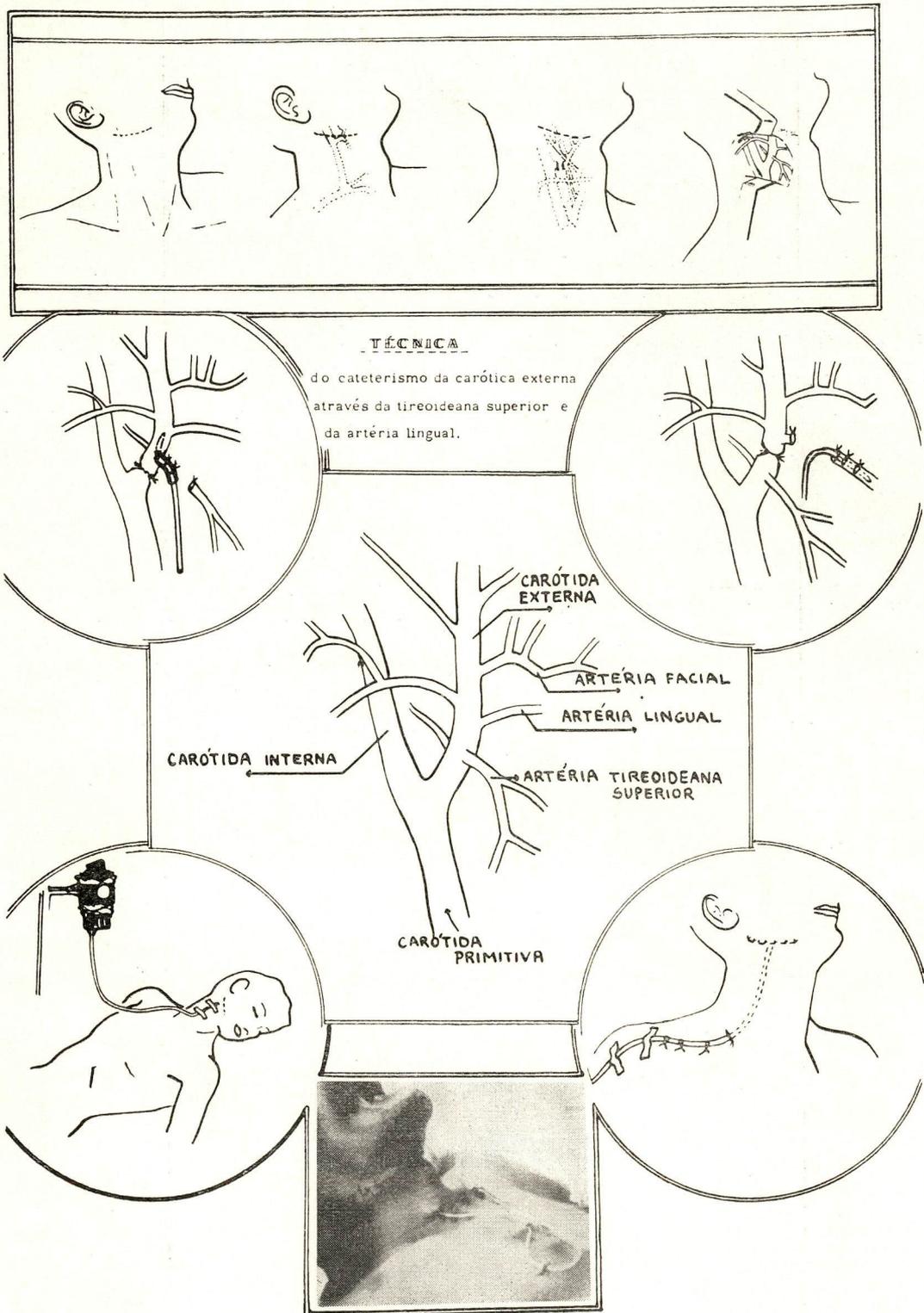


Fig. 10

CATETERISMO DAS ARTÉRIAS HIPOGÁSTRICAS



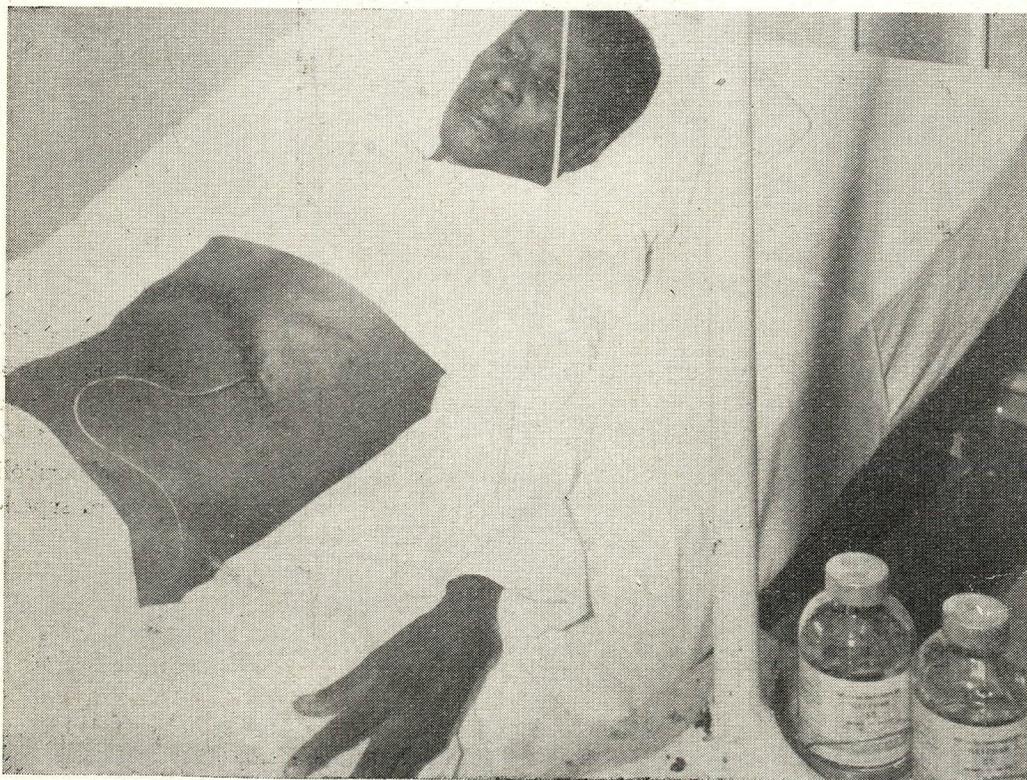
Fig. 11

Adenocarcinoma papilífero do ovário, resistente a tôdas as formas de tratamento, já operado, irradiado e recidivado. Foi feita infusão contínua de Methotrexate através das duas artérias hipogástricas. Doente faleceu no 7.º dia do tratamento em conseqüência de doença tromboembólica pulmonar, secundária a tromboflebite do membro superior. (Caso 13)

CATETERISMO DA ARTÉRIA GASTROEPIPLÓICA

Adenocarcinoma do estômago irressecável. Foi feita laparotomia exploradora em 30-10-61 e cateterizada a artéria gastroepiplóica para nela ser feita infusão com "Methotrexate" (75 mg \times 7 dias). Houve melhora imediata da situação clínica, desobstrução, melhora do estado geral, ganho de peso. O tratamento provocou acentuada intoxicação; lesões da boca e hemorragia intestinal. O doente recuperou bem. Faleceu em consequência da doença 3 meses mais tarde. (Caso 11)

Fig. 12



ARTÉRIAS HIPOGÁSTRICAS — HEPÁTICA — GASTROEPIPLÓICA

Essas artérias são encontradas depois de feita laparotomia em altura escolhida de acôrdo com a artéria que se pretende cateterizar. Em todos os casos a esteriorização do catéter é feita por contra abertura da pele.

Quando por necessidade, o tratamento tinha que ser interrompido, mantinha-se o catéter permeável gotejando solução glicosada simples. Em alguns doentes, no frasco contendo solução de "Methotrexate" foram adicionados 100 mgrs. de Heparina para evitar obstrução do catéter. Por outro lado, a heparina poderia também facilitar o contato do medicamento com as células da população do tumor. Todavia, até o presente, êsse efeito não foi por nós observado.

O cateterismo arterial para infusão e a infusão pròpriamente dita são perfeitamente tolerados pelos pacientes durante o tempo necessário ao tratamento.

A retirada do catéter se faz 24 horas depois da interrupção da infusão. Basta tracioná-lo levemente fazendo compressão da ferida operatória. Os pontos são retirados no 6.º dia.

COMPLICAÇÕES DO CATETERISMO ARTERIAL

As complicações locais, via de regra, são de pouca monta e podem assim ser catalogadas:

- 1) — Edema da região que surge depois de 3-4 dias do início da infusão.
- 2) — Hemorragia no ponto da incisão o que exige pronto atendimento em sala de Cirurgia.
- 3) — Obstrução do catéter.
- 4) — Saída da solução por entre a artéria e o catéter, pode ser devido a espasmo arterial e a injeção de 5-10 cms. de procaína a 1%, através do catéter, pode sanar a dificuldade.
- 5) — Diminuição do ritmo do gotejamento, está ligada à semi-obstrução ou à má posição da ponta do catéter. Injeção de líquido sôbre pressão através do catéter, modifica ambas as situações e normaliza o fluxo da infusão.

As complicações gerais podem ser devidas ao cateterismo em si ou a toxidade do medicamento administrado.

Em um dos doentes tratados, o cateterismo parece ter sido responsável por processo de trombose da carótida interna que surgiu no 5.º dia de tratamento. Em dois pacientes houve grande necrose do tumor que produziu no 11.º e no 17.º dias de tratamento, respectivamente, hemorragia incontrolável e morte.

Intoxicação mais ou menos grave pelo "Methotrexate" ocorrem em todos os doentes, mas sòmente em duas ocasiões foi a toxidade irreversível.

Durante o tratamento é notável a queda do estado geral da maioria dos pacientes, sendo, todavia, rápida a recuperação.

As complicações gerais tóxicas observadas nos doentes desta série vão resumidas no Quadro II.

Q U A D R O I I

COMPLICAÇÕES GERAIS TÓXICAS EM 20 INFUSÕES

Complicações	Frequência	Irreversibilidade
Estomatite	18 (90 %)	2 (10 %)
Diarréia	12 (60 %)	2 (10 %)
Cólicas	12 (60 %)	—
Enterorragia	6 (30 %)	2 (10 %)
Dermatite	2 (10 %)	—
Hiperpigmentação da pele	2 (10 %)	—
Epilação	2 (10 %)	—
Leucopenia	16 (80 %)	—
Trombocitopenia	4 (20 %)	—

RESULTADOS DO TRATAMENTO

Na série de doentes tratados, excepcional resultado foi conseguido em 15% dos casos. Nesses doentes houve completo desaparecimento do tumor e cura clínica. No caso n.º 1, houve recidiva da doença no fim de 10 meses.

O doente do caso n.º 17, manteve-se clinicamente curado durante 15 meses, vindo a falecer de causa não ligada a doença.

A paciente do Caso n.º 15 está já há 24 meses sem evidência de doença. Nesses 2 últimos foi feito tratamento complementar pela unidade de teleco-

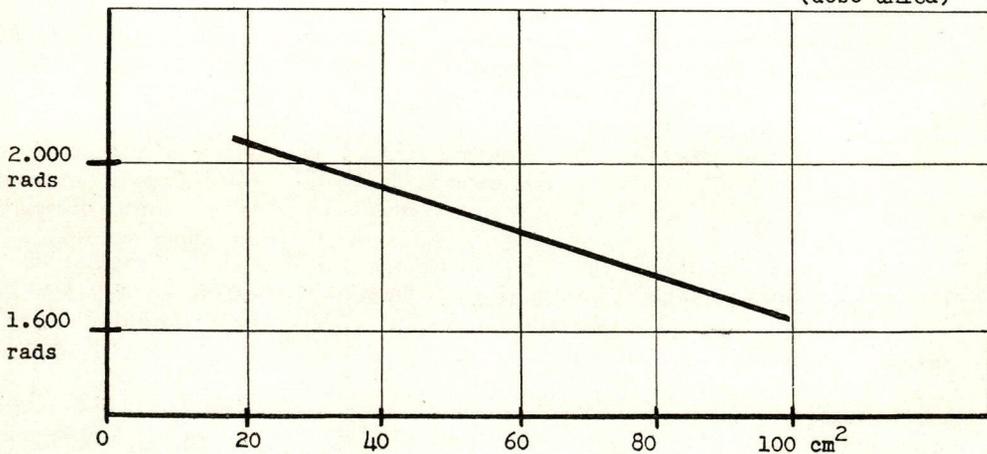
balto⁶⁰, o que parece essencial para que se consolidem os resultados imediatos obtidos com a quimioterapia.

Ainda que participemos da opinião de Friedman e Daly³⁰, de ser o "Methotrexate" potencializador da Radioterapia, visamos com a Radioterapia complementar o resultado obtido com a quimioterapia, o que é diferente.

Nos doentes que foram tratados com irradiação complementar, as doses que foram administradas em um único tratamento, o que ocorreu tôdas as vêzes menos uma, foram calculadas de acôrdo com o gráfico n.º 1.

CURVA LOGARÍTMICA DA DOSE DE ROENTGENTERAPIA FEITA EM UM DIA

(dose única)



Bons resultados imediatos, porém de curta duração foram obtidos em mais 7 doentes (35%). Resultado medíocre foi obtido duas vêzes, nulo duas vêzes e não avaliável 4 vêzes.

Os Quadros n.º III e IV mostram de forma esquemática os resultados obtidos.

QUADRO III

CASOS	DIAGNÓSTICO	TRATAMENTO	RESULTADOS
1	Carcinoma espinocelular do bordo D. e base da língua com adenopatia homóloga.	"Methotrexate" 25 mg. x 5 dias (na artéria lingual D.) F. C. 3 mg. cada 8 h. I. M.	Excelente (++++) **. Desaparecimento da lesão e das adenopatias. Recidiva depois de 10 meses.
2	Carcinoma espinocelular do bordo D. da língua com adenopatia homóloga.	"Methotrexate" 20 x 5 dias na artéria lingual D. F. C. 3 mg. cada 8 h. I. M.	Regressão (+++) imediata da lesão e das adenopatias. Óbito no 11.º dia por hemorragia da lesão.
3	Carcinoma epidermóide do dorso e base da língua com adenopatia homóloga.	"Methotrexate" 20 x 5 na artéria lingual E. F. C. 3 mg. cada 8 h. I. M.	Regressão (+++), supressão temporária do trismo e da dor. Tratamento incompleto. Óbito 6 meses depois da doença.
4	Carcinoma epidermóide do assoalho da bôca.	"Methotrexate" 25 x 5 carótida externa - F. C. nihil.	Regressão acentuada do tumor (++). Recidiva depois de 8 semanas.
5	Carcinoma tipo intermediável, rebordo gengival E. e adenopatia homóloga.	"Methotrexate" 20 x 5 carótida E. - F. C. 3 mg. cada 8 horas I. M. - Cobaloterapia dose única.	Regressão de 1/3 do tumor (+++) desaparecimento da dor e do trismo. Óbito 6 meses.
6	Carcinoma espinocelular do bordo e base da língua.	"Methotrexate" 25 x 5 - artéria lingual - F. C. nihil.	Óbito no 6.º dia - Resultado imediato nulo (0).
7	Carcinoma epidermóide da fossa nasal.	"Methotrexate" 25 x 5 na carótida externa. F. C. nihil.	Morte súbita no 6.º dia - Não ligado ao tratamento. Houve início de regressão do tumor (+).
8	Carcinoma epidermóide do seio maxilar D. com adenopatia regional.	"Methotrexate" 50 mg. x 5 carótida externa. F. C. nihil.	Óbito no 5.º dia. Trombose carótida interna.
9	Carcinoma epidermóide do seio maxilar E.	"Methotrexate" 50 mg. x 8 carótida externa E. - F. C. 3 mg. cada 8 horas I. M.	Nulo (0) - óbito ligado à doença 3 meses depois.
10	Carcinoma epidermóide do seio maxilar E.	"Methotrexate" 50 mg. x 5 na carótida externa. F. C. 3 mg. cada 8 horas I. M.	Nulo (0). Doença progressiva.
11	Adenocarcinoma do estômago com obstrução.	"Methotrexate" 75 mg. x 7 na artéria gastro-epiplóica. F. C. 3 mg. cada 6 h. I. M.	Melhora clínica e radiológica (+++) com desaparecimento da obstrução passando a alimentar-se. Recidiva no fim de 3 meses.

Q U A D R O I I I

(Continuação)

CASOS	DIAGNÓSTICO	TRATAMENTO	RESULTADOS
12	Carcinoma espinocelular da faringe e da base da língua.	"Methotrexate" 120 mg. x 5 dias, carótida externa. F. C. 6 mg. cada 6 horas.	Palição relativa e temporária (+). Óbito 10 meses após (suicídio).
13	Adenocarcinoma papilífero do ovário, recidivante e resistente à radioterapia.	"Methotrexate" 100 mg. em 5 dias - metade em cada artéria hipogástrica. F. C. 3 mg. cada 8 horas. I. M.	Nulo (0). Óbito no 7.º dia. Intoxicação pelo Methotrexate: leve. Morte súbita por embolia pulmonar.
14	Metástases hepática secundária à câncer do reto.	"Methotrexate" 75 mg. x 5 dias, artéria hepática através da artéria gastro duodenal. F. C. 6 mg. cada 6 horas.	Muito bom (+++). Redução considerável do fígado. Doente em atividade profissional normal há 12 meses.
15	Carcinoma epidermóide do seio maxilar esquerdo.	"Methotrexate" 25 mg. x 5 dias, carótida externa esquerda. F. C. 3 mg. cada 6 horas. I. M. 4.500 rads em 5 semanas como complementação.	Excelente. Regressão total do tumor (+++++). Doente permanece bem estando agora (Nov. de 1963) no 5.º mês de gravidez, sem sinais de doença em atividade.
16	Carcinoma epidermóide do seio maxilar D. e E.	"Methotrexate" 125 mg. x 5 dias, metade em cada carótida externa. F. C. 6 mg. cada 6 horas.	Muito bom (+++). Redução do tumor. Desaparecimento da dor. Remissão há 4 meses (parcial).
17	Carcinoma epidermóide do seio maxilar E.	"Methotrexate" 25 mg. x 5 dias, carótida externa esquerda. F. C. 3 mg. cada 8 horas. Dose única de cobalto.	Excelente (+++++). Regressão total do tumor. Volta à atividade normal durante 15 meses. Óbito não relacionado com a doença.
18	Carcinoma epidermóide do rebordo gengival E.	"Methotrexate" 25 mg. x 5 dias, carótida E. F. C. 3 mg. cada 8 horas.	Rápida redução (+++) do tumor a 1/3 do volume inicial. Posterior necrose central do tumor e hemorragia local incontrolável. Óbito no 17.º dia.
19	Retinoblastoma do olho D	"Methotrexate" 25 mg. x 5 dias, carótida interna D. F. C. 3 mg. cada 8 horas.	Pequena regressão do tamanho do tumor (+). Coma hepático e morte no 17.º dia.
20	Carcinoma epidermóide do seio maxilar E.	"Methotrexate" 25 mg. x 5 dias, carótida E. F. C. 3 mg. cada 8 horas. Tratamento único c/cobalto.	Redução (++) do tumor. Necrose do tumor. Remissão dos sintomas dolorosos. Recidiva em 2 meses.

* F. C. = Fator Citrovorum.

** (++++) = 100 %.

QUADRO IV
RESULTADOS

Localizações	Número de casos	Resposta imediata	Duração em meses	Remissão menos de 1 mês	Não avaliável	Nulo
Seio maxilar	7	++++ 1 +++ 3 ++ 1 0 2 n/avaliável	24 (1) 15 (1) 2 (1) 1	1	1	2
Fossa nasal	1	n/avaliável	—	—	1	0
Gengiva	2	+++ 2	—	2	—	0
Língua	5	++++ 1 +++ 2 ++ 0 + 0 0 2	10 (1) 2 (1)	1	—	2
Assoalho da boca	1	+++ 1	2 (1)	—	—	0
Fígado (metástase)	1	+++ 1	12 (1)	—	—	0
Estômago	1	+++ 1	3 (1)	—	—	0
Ovário	1	n/avaliável	—	—	1	0
Ólho (Retino-blastoma)	1	n/avaliável	—	—	1	0
TOTAL	20	20	8	4	4	4

CASO 1

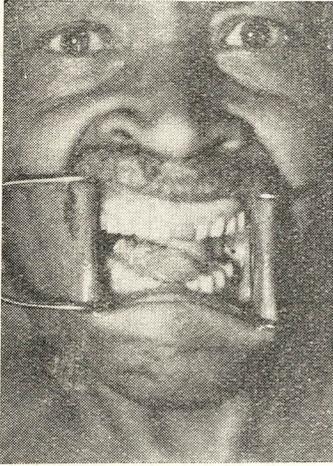


Fig. 13

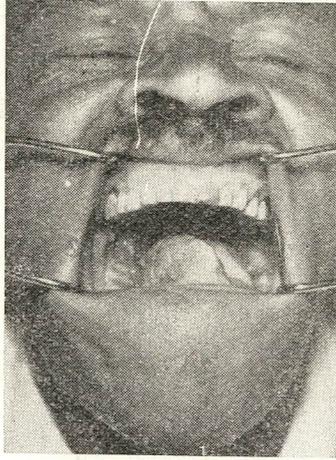


Fig. 14

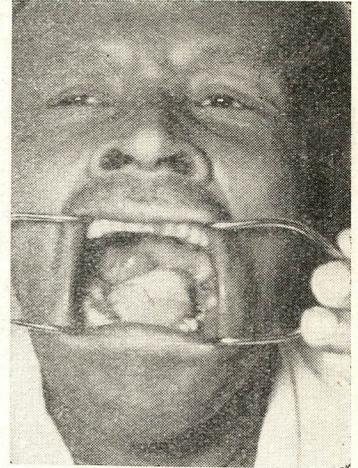


Fig. 15

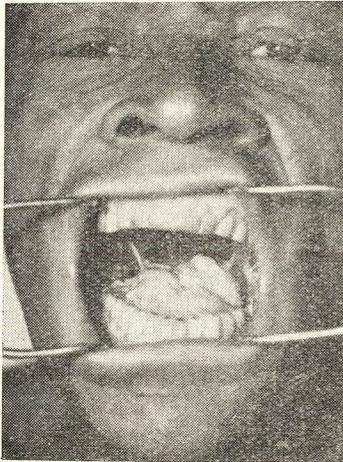


Fig. 16

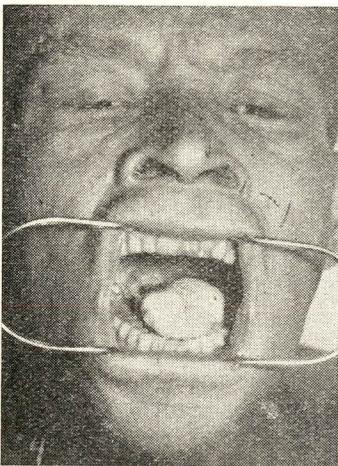


Fig. 17



Fig. 18

Carcinoma espinocelular da língua tratado com infusão de "Methotrexate", com desaparecimento total do tumor primário e das adenopatias. Houve total recuperação do paciente que esteve 10 meses sem sinal de doença.

Recidiva depois desse período de tempo.

CASO 4

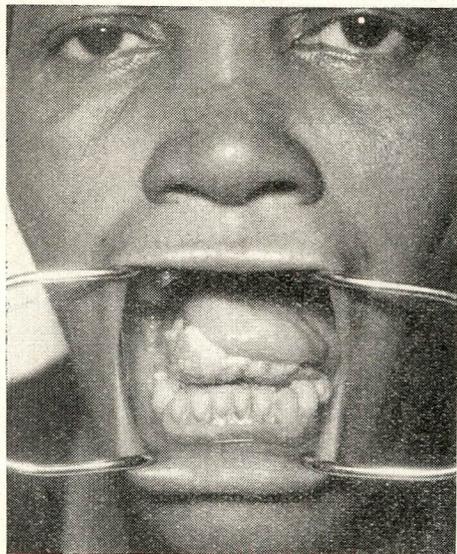


Fig. 19

Paciente com tumor vegetante do assoalho da boca invadindo a língua e o rebordo gengival inferior com adenopatias cervicais bilaterais. A infusão de "Methotrexate" foi feita apenas na artéria carótida esterna direita. Em casos cuja lesão ultrapassa a linha média, há necessidade de fazer-se o cateterismo arterial bilateral.

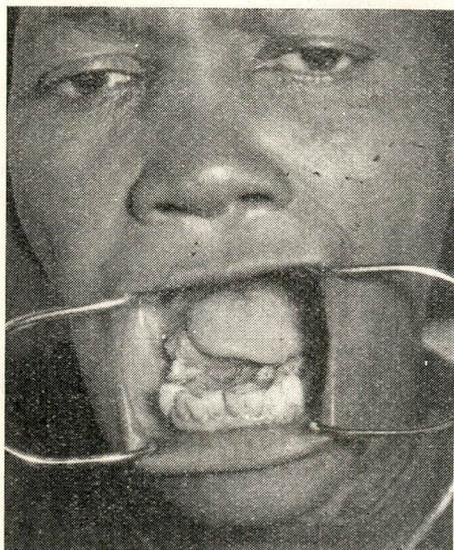


Fig. 20

Redução de 50% do tumor devido a infusão. Recidiva em 8 semanas.

CASO 5



Fig. 21

Doente com carcinoma do tipo intermediário do rebordo gengival esquerdo e adenopatia homóloga, tratada com infusão de Methotrexate durante 5 dias na carótida externa.

Foi necessária a traqueotomia profilática. Logo depois do tratamento houve redução do tumor (30%); desaparecimento da dor e do trismo.

Tratamento complementar com dose única de Co^{60} .

Sobrevivência de 6 meses.



Fig. 22



Fig. 23

CASO 15

Carcinoma epidermóide do seio maxilar, tratado com "Methotrexate" por infusão carotidiana durante cinco dias. Após o tratamento, regressão total do tumor (100%). Complementação do tratamento com telecobaltoterapia, 4 500 rads tumor, em cinco semanas (tratamento obliterativo). Houve recomposição óssea e a paciente ainda hoje (novembro de 1963) se encontra bem, sem sinais de recidiva, estando atualmente no 5.º mês de gravidez. Sobrevida até novembro de 1963 — 24 meses. A paciente havia sido em outubro de 1961 considerada fora de possibilidade de tratamento.

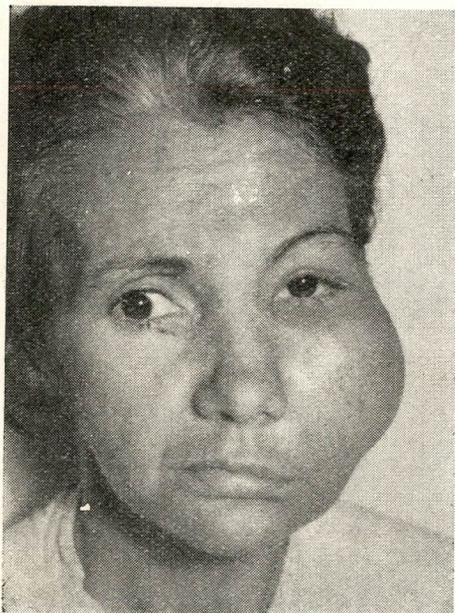


Fig. 24

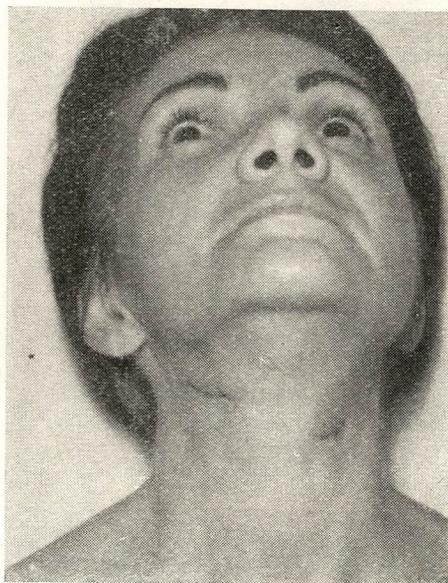


Fig. 25



Fig. 26

CASO 15
(Continuação)



Fig. 27

Mesma doente da figura anterior imediatamente depois de ter recebido 4.500 rads (dose tumor) em cinco semanas.

Paciente vinte e quatro meses depois do início do tratamento. Houve total recomposição óssea.

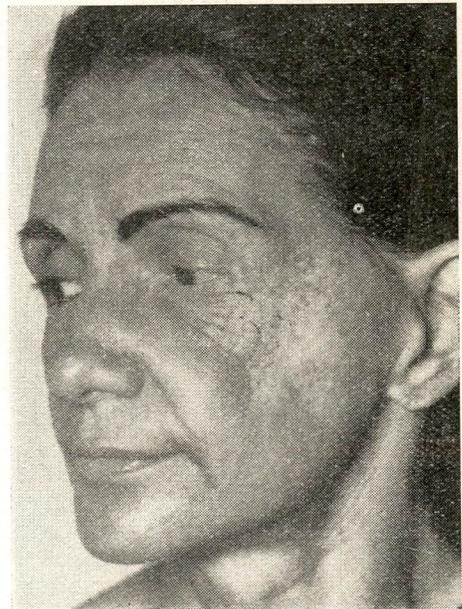


Fig. 28

CASO 17



Fig. 29

Carcinoma epidermóide do seio maxilar, antes (26-6-61) durante e depois (26-6-62) do cateterismo da artéria carótida externa. As radiografias, tiradas com um ano de intervalo, mostraram excelente decomposição óssea. Note-se que se tratava de situação clínica incontrolável por outros meios de tratamento.

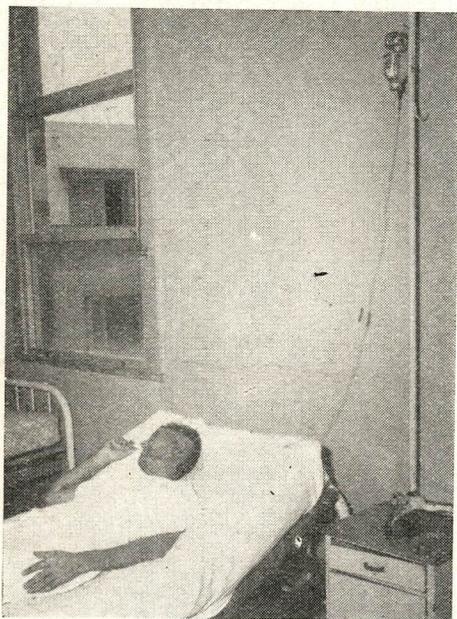


Fig. 30

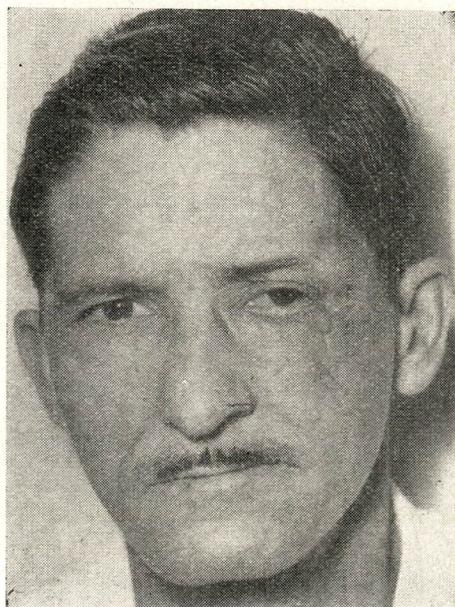


Fig. 31

RESUMO E CONCLUSÕES

1.º — A infusão intrarterial de solução de "Methotrexate" consegue controlar, ainda que na maioria das vezes por curto espaço de tempo, grande número dos carcinomas da cabeça e do pescoço. Eventualmente esse tratamento pode recuperar de maneira até definitiva como ocorreu nos casos 15 e 17 aqui relatados, doentes que não tinham possibilidade de tratamento com os métodos clássicos e que caminhavam inexoravelmente para a morte.

2.º — O uso de maior quantidade de drogas infundida poderá vir a melhorar os resultados finais aqui obtidos, cumprindo todavia acentuar, que as melhores respostas foram obtidas nos doentes em que doses extremamente conservadoras (125 mgrs. em 5 dias) foram usadas (casos 1, 15 e 17).

3.º — Parece fora de dúvida que o "Methotrexate" é no momento atual o agente químico mais ativo, se não o único ativo, em relação aos carcinomas da cabeça e do pescoço.

4.º — A infusão feita através de maior número de dias (7 a 10) poderá vencer a resistência das células do tumor, destruindo os ninhos celulares que ficando inatingidos pelo antimetabólico são responsáveis pela freqüente recidiva, a curto prazo, do tumor.

5.º — Segundo a experiência aqui obtida, a complementação do tratamento com telecobaltoterapia melhora os resultados finais.

6.º — A infusão intrarterial de solução de "Methotrexate" é método quimioterápico racional que tem apoio na teoria e na prática, devendo pois ser usado para o tratamento de todos os doentes portadores de carcinomas na cabeça e no pescoço, e que são considerados fora de possibilidades de tratamento pelos métodos clássicos.

SUMMARY AND CONCLUSIONS

The intra-arterial infusion of Methotrexate is extremely useful in the treatment of advanced head and neck cancer. We have obtained complete regression of the tumor in two patients with far advanced carcinoma of the antrum and in one with squamous cell carcinoma of the tongue.

One of the patients is still living and without evidence of disease after 24 months of a single intra-arterial infusion of 125 mg. of Methotrexate complemented by local telecobaltotherapy. This person is now in the 5th month of a normal pregnancy. Another patient with the same type of neoplasm had complete remission of the disease and died 15 months later of unrelated disease.

Palliation of variable duration was obtained in 60% of the cases, but in 20% of the patients it lasted less than a month.

In this trial treatment, conservative doses were employed due to the difficulty of obtaining injectable MXT and C. F. in this country and to the high cost of the treatment which makes it almost impracticable in Brasil at the present time.

We feel that with higher doses of MXT we could better our end results.

On the other hand, the best responses were achieved in patients treated which 125 mg. of MXT given in five days.

Although MXT may enhance the effects of radiation we were interested when we have associated both treatments in the summation of effects rather than in enhancement. From our experience, telecobaltotherapy is a necessary complement of intra-arterial MXT therapy which permits consolidation of the good initial results that otherwise are of only a short duration.

BIBLIOGRAFIA

- 1 — FARBER, S.; DIAMOND, L. K.; MERCER, R. D.; SYLVESTER, R. F. J.; and WOLFF, J. A. — "Temporary remissions in acute leukemia in children produced by folic acid antagonist, 4-aminopteroyl-glutamic acid (Aminopterin)". *New England J. Med.* 238: 787, 1948.
- 2 — WRIGHT, L. T.; PRIGOT, A.; WRIGHT, B. P.; WRIGHT, J. C.; and HJELT, I. — "Chemotherapy of leukemia in adults". *Harlem Hosp. Bull., N. Y.* 4: 91-113, 1951.
- 3 — FARBER, S. — "Some observations on the effect of folic acid antagonists on acute leukemia and other forms of incurable cancer". *Blood* 4: 160-167, 1949.
- 4 — THIERSCH, J. B. — "Bone marrow changes in man after treatment with Aminopterin, A-Methopterin and Aminofol; with special reference to megaloblastosis and tumor remission". *Cancer* 2: 877-883, 1949.
- 5 — WRIGHT, J. C.; PRIGOT, A.; WRIGHT, B. P.; WEINTRAUB, S.; and WRIGHT, L. T. — "An evaluation of folic acid antagonists in adults with neoplastic diseases: A study of 93 patients with incurable neoplasm". *J. Nat. M. Assoc.* 43: 211-240, 1951.
- 6 — BURCHENAL, J. H.; KARNOFSKY, D. A.; KINGSLEY PILLERS, E. M.; SOUTHAM, C. M.; MYERS, W. P. L.; ESCHER, G. C.; CRAVER, L. F.; DARGEON, H. W.; and THOADS, C. P. — "The effects of the folic acid antagonists and 2, 6-diaminopurine on neoplastic disease; with special reference to acute leukemia". *Cancer* 4: 549, 1951.
- 7 — SHOENBACH, E. B.; COLSKY, J.; and GREENSPAN, E. M. — "Observations on the effects of the folic acid antagonists, Aminopterin and A-Methopterin in patients with advanced neoplasms". *Cancer* 5: 1201-1220, 1952.
- 8 — Proc. 2d Conf. on Folic Acid Antagonists in Leukemia. Bethel F. H., pp. 119-124, 183-185; WRIGHT, J. C., pp. 178-181; GUILLIGAN, J. J., Jr., pp. 133-136; PRIGOT, A., pp. 185-186. *Blood* 7, 1952.
- 9 — WRIGHT, J. C.; GUMPORT, COLOMB, F. M. — "Remissions produced with the use of Methotrexate in Patients with Mycosis Fungoides". *Cancer Chem. Reports* pp. 11-22, (Nov.), 1960.
- 10 — WITTEN, V. H. (Discussion) — "Mycosis Fungoides". *Arch. Dermatol.* 83: 1052-1053, (June), 1961.
- 11 — LEIDER, M.; and WRIGHT, J. C. (Discussion) — "Mycosis Fungoides". *Arch. Dermatol.* 84: 163-164 (July), 1961.
- 12 — BERSANI, R. (Discussion) — "Diagnosis: Mycosis Fungoides". *Arch. Dermatol.* 81: 410 (March), 1960.
- 13 — VAN SCOTT, E. J.; SHAW, R. K.; CROUNSE, R. G.; and CONDIT, P. T. — "Effects of Methotrexate on Basal-cell Carcinomas". *A. M. A. Arch. Dermatol.* 82: 762-771 (Nov.), 1960.
- 14 — MIN CHIU LI; ROY HERTZ; and DONALD, B. SPENCER — National Institute of Health, U. S. Public Health Service, Bethesda, MD. — "Effect" of Methotrexate Therapy upon Choriocarcinoma and Choriodenoma (22757). *Proc. Soc. Exper. Biol. & Med.* 93: 361-366, 1956.
- 15 — SULLIVAN, R. D.; MILLER, E.; SYKES, M. P. — "Antimetabolite combination cancer chemotherapy. Effects of intra-arterial Methotrexate-intramuscular Citrovorum Factor therapy in human cancer". *Cancer*, 12: 6, p. 1248-1262, Nov.-Dec., 1959.
- 16 — ROBERT D. SULLIVAN; EDWARD MILLER; A. MICHAEL WOOD; PETER CLIFFORD; JOHN K. DUFF; RICHARD TRUSSELL; and JOSEPH H. BURCHENAL — "Continuous infusion cancer chemotherapy in humans — Effects of therapy with intra-arterial Methotrexate plus intermittent intramuscular Citrovorum Factor". *Cancer Chemotherapy Reports*, 10, December, 1960.

CASO 17
(Continuação)

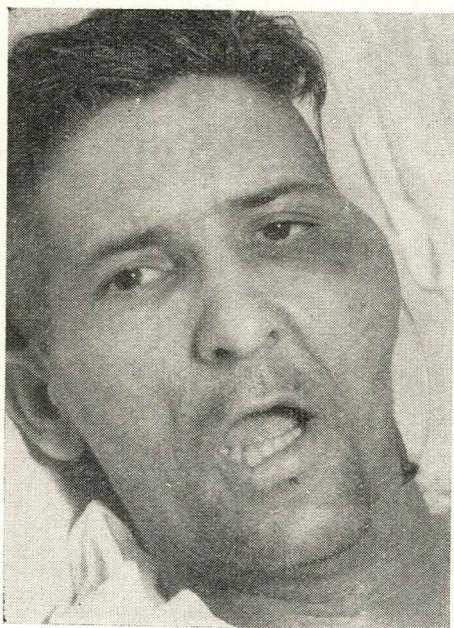


Fig. 32



Fig. 33

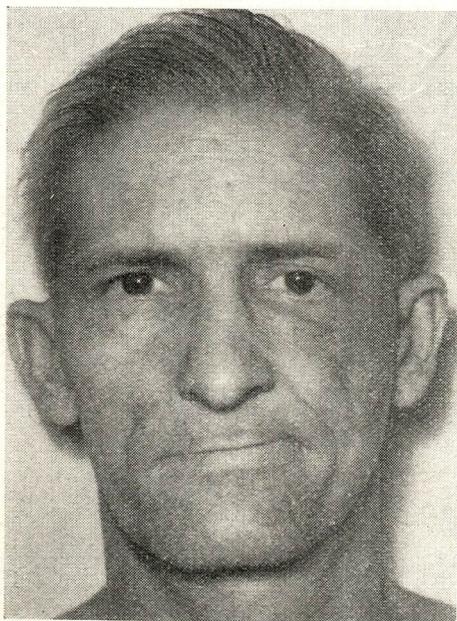


Fig. 34

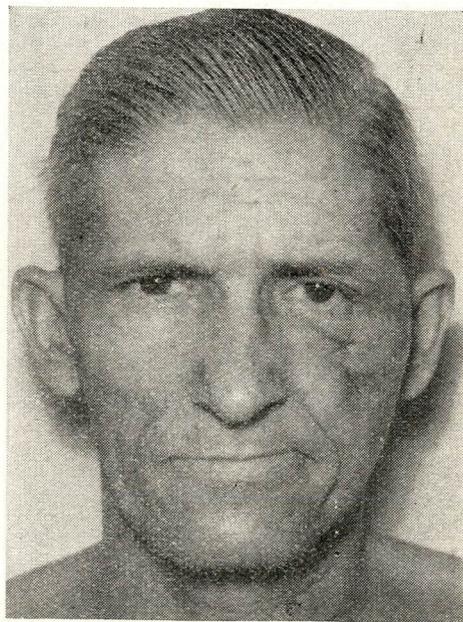


Fig. 35

Doente durante o cateterismo arterial, sete dias depois de terminado o tratamento e sete meses depois. Foi de 80% a redução imediata do tumor. No 7.º dia de tratamento o paciente recebeu dose única de radiação com a unidade de telecobalto. Foi de 15 meses a sobrevivência sem recidiva de doença.

CASO 20

Fig. 36

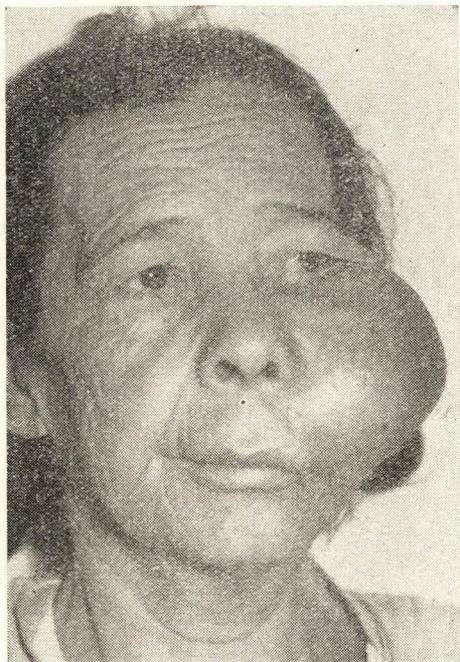


Fig. 37



Fig. 38



Fig. 39



Carcinoma epidermóide espinocelular do seio maxilar tratado com infusão arterial de "Methotrexate". Durante o tratamento apareceu pigmentação da pele de revestimento do tumor, semelhante à produzida pelos Raios X. Regressão imediata do tumor 60% — Tratamento complementar com dose única de Cobalto⁶⁰.

- 17 — ROBERT D. SULLIVAN; A. MICHAEL WOOD; PETER CLIFFORD; JOHN K. DUFF; RICHARD TRUSSELL; DOROTHY K. NARY; and JOSEPH H. BURCHENAL — "Continuous intra-arterial Methotrexate with simultaneous, intermittent, intramuscular Citrovorum Factor therapy in Carcinoma of the cervix". *Cancer Chemotherapy Reports* 8: pp. 1-6, July, 1960.
- 18 — ROBERT D. SULLIVAN, M. D. — "Arterial Infusion Therapy Lecture presented in Several Countries in the Far East in December 1962".
- 19 — LIGUORI, V. R.; GIGLIO, J. J.; MILLER, E.; and SULLIVAN, R. D. — "The effects of different dosage schedules of Methotrexate on sera and tissue levels and urinary excretion patterns". *Clin. Pharm. & Therapy* 3: 34-40 (Jan.-Feb.), 1962.
- 20 — BURCHENAL, J. H.; CREMER, M. A.; WILLIAMS, B. S.; and ARMSTRONG, R. A. — "Sterilization of leukemic cells "in vivo" and "in vitro". *Cancer rep.* 11: 700-705 (Sept.), 1951.
- 21 — MENDELSON, M. L. — "Chronic infusion of tritiated thymidine into mice with tumors". *Science* 135-213-215 (Jan. 19), 1962.
- 22 — BURCHENAL, H. H.; WARING, G. B.; ELLISON, R. R.; and REILLY, H. C. — "Simple method for Determination of Levels of Amethopterin in Blood and Urine". *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 78: 603-606 (1951).
- 23 — FREEMAN, N. M. — "Fluorometric Measurements of the Absorption, Distribution and Excretion of Single Doses of 4-Amino-10-Methyl-Pteroyl glutamic acid (Methotrexate)". *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 122: 154-162 (Jan.), 1958.
- 24 — FREEMAN, N. M., in "Methotrexate in the Treatment of Cancer", Williams and Wilkins Co., 1962.
- 25 — HUENNEKENS, F. M.; and OSBORN, M. J. — "The role of Dihydrofolic Reductase in the Metabolism of the one-carbon units". *Biochem. J.* 2 (1): 151-159, 1963.
- 26 — HUENNEKENS, F. M.; and OSBORN, M. J. — "Folic acid coenzymes and one carbon metabolism". *Advances Enzymol.* 21: 309, 1959.
- 27 — FRIEDKIN, M.; and ROBERTS, D. — "Conversion of uracil deoxyriboside to thymidine of deoxyribonucleid acid". *J. Biol. Chem.* 220: 653, 1956.
- 28 — STOVENER J.; ENGSETHT, A.; and BOREMHOOD, I. — "Cancer Therapy by Intra-arterial Methotrexate Infusion. Protection of Mucous Membranes by Topically Applied Citrovorum Factor with Hyaluronidase". *Cancer. Chem. Reports* 21: 147-148, 1962.
- 29 — WESTBURY, G. — "Continuous Intra-Arterial Infusion and Intermittent Intra-arterial Injection". *Proc. of the Roal Soc. of Med.* 56: 655-656 (Aug.), 1963.
- 30 — FRIDMAN, MILTON, DALY, JOHN F. — "Combined Irradiation and Chemotherapy in the Treatment of Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck". *Am. J. of Roent.* 90: 246-259, 1963.