

ASSOCIAÇÃO RADIOTERAPIA E QUIMIOTERAPIA

*M. O. Rôxo Nobre **

*Renato R. A. Cintra ***

I

A quimioterapia como tratamento auxiliar das duas principais armas (cirurgia e radioterapia) no tratamento das neoplasias malignas, vem sendo utilizada com finalidades diversas, dependendo de cada tipo de tumor.

Assim, nos tumores de evolução predominantemente loco-regional como os de colo e corpo do útero, bexiga, laringe, esôfago, etc., em que a propagação se faz por extensão aos órgãos vizinhos ou pelos linfáticos regionais, a quimioterapia teria duas possibilidades de ação:

a) direta sobre o tecido tumoral;

b) potencializadora dos efeitos da radioterapia.

Pelo contrário, nos tumores de propagação predominantemente sistemática em que a metástase à distância — por via hematogênica é o principal fator de óbito, como nos tumores de mama, rins, pulmão etc., a quimioterapia procura, por meio de medicação sistêmica — a destruição das células neoplásicas circulantes ou das pequenas micro-metástases já instaladas mas ainda não passíveis de detecção clínica.

Parece provado que é nessas fases — de célula circulante ou de nidação inicial — que as células tumorais mostram maior sensibilidade aos agentes químicos.

* Diretor do Departamento de Radioterapia do Instituto Central — Hospital A. C. Camargo da A. P. C. C.

** Chefe de Serviço de Radioterapia do Instituto Central — Hospital A. C. Camargo da A. P. C. C. — Chefe do Serviço de Radioterapia do Hospital do Servidor Público Estadual do Estado de São Paulo.

Passamos em revista neste trabalho, somente o que diz respeito à associação da radioterapia com a quimioterapia principalmente em relação aos tumores do primeiro grupo acima citado.

No quadro abaixo vemos os possíveis resultados da associação radioterapia-quimioterapia levando em conta o efeito sobre o tecido normal, o tumor e o estado geral. (*)

	Tecido normal		Tecido Tumoral		Estado geral	
Sinergismo inespecífico ou somação	P (RT)	P (QT)	P (RT)	P (QT)	P (RT)	P (QT)
	= 2 P		= 2 P		= 2 P	
Sinergismo seletivo	P	P	P	P	P	P
	= 2 P		= 2P + N		= 2 P	
Proteção	P (RT)		P (RT)		P (RT)	
	= P - N		= P		= P - N	

Na interpretação do quadro acima, temos:

- 1) Quando há sinergismo inespecífico ou simplesmente somação de efeitos temos essa mesma somação para os três casos i. e., para o tecido normal, o tecido tumoral e o estado geral. (2 P)
- 2) No caso do sinergismo seletivo para as células tumorais teremos a somação simples dos efeitos em relação ao tecido normal e ao estado geral (2 P) e uma somação

simples acrescida de um fator (n) para o tecido tumoral (2 P + N).

- 3) Quando a droga empregada tem um valor de proteção para o tecido normal e para o estado geral teremos para êsses dois (P - N) e para o tecido tumoral somente P.

O ideal seria encontrarmos uma droga com sinergismo específico para o tecido tumoral e ao mesmo tempo um efeito protetor para o tecido normal e o estado geral.

(*) Este quadro como tentativa de padronização de nomenclatura e resultados da associação RT + QT foi apresentado pelos Drs. M. O. Rôxo Nobre e A. C. C. Junqueira no 7.º Congresso Interamericano e 8.ª Jornada Brasileira de Radiologia — São Paulo 1961.

Tecido Normal	Tecido Tumoral	Estado Geral
P (RT) - N = P - N	P (RT) + P (QT) + N = 2 P N	P (RT) - N = P - N

Apesar da busca continuada dêsse agente quimioterápico ideal até hoje temos geralmente que nos contentar com a somação inespecífica dos efeitos.

Tecido Normal	Tecido Tumoral	Estado Geral
2 P	2 P	2 P

Têm-se conseguido também — principalmente com a ajuda dos corticóides e dos hormônios — trazer uma ação protetora sôbre o estado geral (principalmente a crase sanguínea) obtendo-se como resultado.

Tecido Normal	Tecido Tumoral	Estado Geral
2 P	2 P	2 P - N

Sòmente nos casos das reticulososes malignas conseguimos nos aproximar do ideal acima citado já que está provado que o corticóide em si tem uma ação citostática nessa classe de tumores e obteremos então, mas só nesses casos.

Tecido Normal	Tecido Tumoral	Estado Geral
2 P	2 P + N	2 P - N

A alguns dos quimioterápicos atualmente em uso tem-se atribuído a capacidade de agir como rádio-sensibilizantes.

Estão nesse caso o 5-Fluoracil (5 Fu), a desoxi-fluororidina (F u D r), a actinomicina D, a ciclofosfamida, o metotrexate, etc.

Infelizmente a bibliografia não é concorde na avaliação dêsses resultados.

A nosso ver a interpretação é a seguinte: cada uma das drogas citadas tem uma ação mais marcante e mais específica em determinado tipo de tumores e então os resultados conseguidos com a associação dessas drogas com a

radioterapia — nesses tipos específicos de tumores — são melhores do que o conseguido com a associação de outras drogas.

Isso entretanto, na nossa interpretação é devido a um maior efeito da droga em si e não a potencialização da radioterapia.

Não queremos, com o que foi dito, mostrar pessimismo ou contra-indicar à associação terapêutica. Pelo contrário, tem-se procurado encontrar uma associação ideal e acreditamos que a descoberta da medicação que dará o sinergismo específico ou a potencialização desejada é uma das mais promissoras chances do tratamento do câncer.

Dentro dessas possibilidades não podemos deixar de citar os trabalhos atuais de Mitchell e colaboradores em Cambridge no sentido de tentar compostos orgânicos que são concentrados ou absorvidos seletivamente pelas células dos tumores malignos e incorporar nesses compostos, átomos radioativos de alta atividade específica.

Mitchell e colaboradores, trabalhando com Synkavit que já tinha sido estudado pelo autor como radiosensibilizante verificou reações locais em alguns casos de tumores após a injeção desse preparado. Está tentando usar esse composto, incorporando ao mesmo Tritium-radioativo. A experiência atual mostra que a dose de irradiação conseguida com esse preparado é de cerca de 700 r.

Como a dose que os AA. pretendem atingir é de cerca de 2.000 r estão tentando atualmente incorporar três ou mais moléculas de Tritium ao Synkavit, no intuito de atingir a dose desejada.

Êsse entre outros dos muitos ensaios que se fazem atualmente no sentido de se encontrar uma associação para as armas terapêuticas nos fazem crer na possibilidade de se conseguir a associação desejada.

Na aplicação prática, a avaliação segura de vantagens da associação da radioterapia ao emprêgo de medicamentos antineoplásicos é difícil.

Para se poder avaliar do resultado dessa associação terapêutica tem-se que conhecer o resultado isolado de cada um dos elementos e depois, em um estudo comparativo avaliar o que se consegue com a associação.

A comparação exige:

- a) equivalência de condições do material de pesquisa;
- b) uniformidade de aplicação dos agentes terapêuticos. Os grandes números estatísticos podem suprir, em parte, os obstáculos que se encontram para preencher com rigor as duas últimas condições citadas.

Inúmeros casos clínicos isolados são vistos que indiscutivelmente sobrevivem à custa do emprêgo adequado e

oportuno de um ou de outro recurso e, ao uso sucessivo ou simultâneo de ambos.

Todo cancerologista pode mencionar casos dessa natureza. Todos porém conhecem também os efeitos tóxicos dos agentes medicamentosos, a baixa resistência que se evidencia freqüentemente aos medicamentos nos doentes irradiados e, vice-versa, a acentuação da labilidade sanguínea e a precariedade de condições clínica e de resistência ao tratamento pelas irradiações que os pacientes submetidos à quimioterapia podem apresentar.

É lastimável que se aplique tão freqüentemente a quimioterapia preliminar, sem planejamento, a doentes cujas possibilidades a uma irradiação inicial bem programada, poderia assegurar uma margem apreciável de resultados radicais ou remissivas clínica e estatisticamente demonstrável.

Somos de opinião de que extremamente importante a experiência clínica se faça por grupos em plena sistematização sem antagonismo.

Aguardamos com grande empenho a oportunidade de podermos articular nossa programação terapêutica com a de outras instituições de forma se realizar resultados estatísticos importantes em tempo mais curto.

Além da aplicação ocasional alternada das radiações e da quimioterapia nos casos avançados em diversas formas e localizações de tumores, iniciamos o ensaio de algumas formas de associação dos dois recursos.

Em ginecologia instituímos a conjugação de aplicação de Tio Tapa com o radium durante o período de exposição da cavidade uterina e do fundo vaginal à sonda e ao colpostato.

Mantemos por via-de-regra 2 períodos de 72 horas o radium em posição, intercalando um intervalo de 72 horas.

Os números referidos na tabela 1 correspondem à doentes submetidos à seguinte técnica.

Os tubos de radium introduzidos na cavidade uterina são mantidos em posição por meio de uma sonda que além de conter o radium "in loco" se prolonga até o meio exterior e, como os tubos de radium não fazem obstrução completa da luz da sonda esta serve também de via de acesso à introdução do medicamento. O Onco Tio Tapa é introduzido duas vezes por dia na dose de 10 mg. num volume de 50 cc.

Introduz-se em seguida soro fisiológico na sonda quanto seja necessário para remoção de todo medicamento retido no interior da mesma.

As gazes de tamponamento vaginal são preparados com uma pomada de hipoclorito de sódio de forma a não se embeberem do líquido medicamentoso introduzido.

Supõem-se que o medicamento além da ação local simultânea ao efeito da radioterapia seja veiculado pelas mesmas vias linfáticas que drenam do colo, endocervix e corpo uterina, assim como do fundo vaginal, principalmente na su-

perfície ulcerada pelo tumor e depois, pela mucolise natural ao efeito do radium.

Nossos primeiros 17 casos foram escolhidos na sua grande maioria entre os estádios III havendo somente um do estádio I e dois do estádio II conside-

rados por outras razões como inadequados ao esquema terapêutico de rotina.

Os resultados que se vêm no quadro 1 são mencionados embora sem pretensão estatística apenas para mostrar a viabilidade da técnica em vias de experimentação inicial.

CASOS DE CÂNCER DO COLO DO ÚTERO QUE FIZERAM RAM COM ONCO-TIO-TEPA

Tabela I

NÚMEROS DE CASOS — 17	
ESTADIAMENTO	I — 1 caso II — 2 casos III — 14 casos
TRATAMENTOS	RaM + RaT — 14 casos RaM excl. — 1 caso (II) 000 RaM + Cir — 1 caso (I) 000 RaM + RaT + Cir — 1 caso (III) 000
RESULTADOS	000 — 8 casos RHD — 3 casos MoCa — 3 casos DI — 3 casos

Obs.: Os dois casos que foram operados tiveram peça negativa ao exame anátomo-patológico.

RaM — Radium-moldagem
RaT — Roentgenerapia
Cir — Cirurgia
000 — Assintomático

RHD — Fora de possibilidades terapêuticas
MoCa — Morte por Câncer
DI — Destino ignorado

Outro terreno em que se tenta no Instituto Cestral, a repetição de conhecidas técnicas de associação de quimio-

terapia por infusão contínua com aplicações de radioterapia, é dos tumores de cabeça e pescoço.

Dos levantamentos feitos por R. Cappellano que serão objeto de outra publicação — verificamos a viabilidade segura da associação terapêutica, aplicada em condições de controle sistemático dos pacientes.

Dêsses levantamentos conclui-se que nos casos já bastante avançados em que a associação foi feita com finalidade puramente paliativa, a duração da palição que era de 0,5 meses para os casos em que só foi feita a QT intra-arterial passou para 5,7% meses, nos casos de associação QT + radioterapia.

De todos os medicamentos experimentados parece que o Methotrexate, ou a associação dêste com o ciclofosfamida ou a onco-tio-tepa é que trazem os melhores resultados.

Há nesse levantamento a citação de 5 casos, que, apesar de muito avançados, o tratamento foi feito com finalidade paliativa, ficaram assintomáticos, sem evidência clínica de tumor, por tempos que variaram de 6 a 19 meses.

A experiência tem demonstrado a necessidade de planejamento e, a nosso ver, tem pôsto em evidência a inconveniência de toda aplicação ocasional e indiscriminada das diversas formas de tratamento.

Setores em que essa orientação vem se afirmando são também em oncologia infantil os casos de retinoblastoma e os tumores de Wilms.

Nos casos de retinoblastoma, os nossos resultados, obtidos principalmente

com o uso de TEM, são até o momento atual os seguintes:

De 1953 a 1960 foram atendidos no Instituto Central da A. P. C. C. 47 pacientes com retinoblastomas, dos quais 10 fizeram associação citada; 3 ficaram assintomáticos depois de 5 anos — 1 fêz metástases depois de 4 anos; 1 faleceu de outra causa (broncopneumonia) depois de 4 anos de tratamento, estando assintomático do tumor, e 5 faleceram da moléstia.

Nos tumores de Wilms, a associação com a actinomicina D tem trazido resultados animadores.

A nossa experiência ainda é pequena para justificar a apresentação de resultados estatísticos.

Assim, executamos, em comum com o serviço do Dr. Fernando Gentil, casos de sarcomas osteogênicos, dentro do plano de alternância, de perfusão quimioterápicas, e séries de irradiação pelo Co60, em doses médias de 3.000 rads por período.

Os resultados ainda não são passíveis de conclusão estatística.

Pensamos que da associação adequada em pleno regime de colaboração, se chegará a resultados progressivamente mais favoráveis.

É importante que os especialistas não se combatam, que não descreiam "a priori" e que não reduzam a chance de um recurso nôvo — a quimioterapia — como se obstruiu, por tanto tempo, o uso adequado e o desenvolvimento das radiações no tratamento dos tumores.

SINOPSE

Os autores apresentam pesquisas clínicas em andamento, pela associação radioterapia e quimioterapia, em infusão arterial nos tumores ósseas e nos tumores de cabeça e pescoço. Em Ginecologia, a aplicação intra-uterina do agente medicamentoso, simultaneamente com aplicação de radium, em casos avançados de câncer do colo.

Este material, cuja observação se desenvolve há pouco mais de 2 anos, ainda não permite conclusões estatísticas, entretanto justifica, pelos resultados preliminares, o prosseguimento do método.

Advertem do inconveniente grave da indicação indiscriminadamente de tratamento quimioterápico preliminar, nas mais diversas formas de tumores malignos o que se vem fazendo, principalmente por indicação de médicos que carecem de experiência no terreno da oncologia.

Nos casos em que o tratamento convencional, pela cirurgia ou pela radioterapia, tem condições para oferecer resultados satisfatórios, a quimioterapia prévia pode constituir um grave inconveniente terapêutico.

A associação da quimioterapia ao tratamento pelas irradiações ou pela cirurgia precisa ser aplicada com prescrição e assistência médica em equipe.

SYNOPSIS

The authors present clinical experiments which are being done by the radiotherapy and chemotherapy association, through arterial infusion in tumours of head and neck and tumours of the bones. In gynecology similar association is performed by means of the introduction of chemotherapeutic agents into the uterine cavity during the treatment with radium in advanced cases of the cancer of the cervix.

This material, whose observation has been developed for 2 years, does not yet allow statistic conclusions although it justifies the pursuit the method for its preliminary results.

Its is advised against indiscriminate indication of the preliminary treatment of chemotherapy in the most diverse forms of malignant tumours, which is being done, chiefly by indications of physicians who have little experience in oncological matter.

In cases in which the conventional treatment by surgery or radiotherapy offer satisfactory results, the previous chemotherapy may yield therapeutical inconveniences.

Chemotherapy in association with irradiation or surgery should be used by prescription and assistance of a medical team.

BIBLIOGRAFIA

- 1 — CAPELLANO, R.: Quimioterapia Anti-neoplásica por infusão arterial. Indicações para o tratamento dos tumores da cabeça e pescoço. Rev. Bras. Cir. 46 — 5, 358-359, nov. 1963.
- 2 — CAPELLANO, R.: Técnica de infusão intra-arterial contínua de Quimioterápicos para tratamento das neoplasias malignas da cabeça e do pescoço. Rev. Bras. Cir. 46 — 6, 405-410, dez. 1963
- 3 — CURRERI, A. R., WORKERS, C. D.: Estudos clínicos com o 5 Fu. Cancer Research. vol. 18, 478-482, mai 1958.
- 4 — D'ANZIO, G. J.: Potentiation of X-rays effects by Actinomycin D. Radiology. vol. 78, n.º 2, aug. 1959.
- 5 — FLETCHER, G. H.; HERMAN, D. S. e col.: Clinical method of testing radiation sensitizing agents in squamous cell carcinoma. Cancer. 16: 355-363, march 1963.
- 6 — HELSLER, J. T.; SHAPP, G. S.: Combination therapy with 5 Fu and Co60 for inoperable carcinoma of the lungs. Cancer Chemother. Report, 20 julho 1962.
- 7 — JUNQUEIRA, A. C. C.: A associação radioterapia e quimioterapia no tratamento do câncer. Rev. Bras. Cir. vol. 42, n.º 6, 303-309, dezembro 1961.
- 8 — JUNQUEIRA, A. C. C.: Quimioterapia antineoplásica. Finalidade de seu emprego em associação com a cirurgia e a radioterapia. Rev. Paul. Med. vol. 62, n.º 6, 480-490, junho 1963.
- 9 — KARNOFSKY, D.: Cancer Chemotherapeutic agents. Cancer, vol. 11, n.º 2, 58-66, march-april, 1961.
- 10 — KAPLAN, H. S.; ZAVARINE, R. e EAOLE, J.: Interaction of oxygen effect and radiosensivization produced by base analogues incorporated into deoxy ribonucleic acid in — Year Book of Cancer, pag. 432, 1962-1963.
- 11 — KLIGERMAN, MORTOM, M.: The role of combination radiation and chemotherapy. Conference on Research on the Radiotherapy of Cancer. American Cancer Society Inc. 147 — 157, 1960.
- 12 — KREMENTZ, E. T.; SCHLOSSER, J. V.; RUMAGE, J. P.: Retinoblastoma. Behavior and treatment with fractional irradiation and intra-arterial Triethylenemelamine. An. New York Ac. of Sc. 114 — 2, 963-975, april 1964.
- 13 — LOKEN MERLE, K.: The effect of combined irradiation and chemotherapy on cancer growth with special reference to studies with folic acid antagonists. Radiology, vol. 73, n.º 2, aug. 1959
- 14 — MITCHELL, J. S. e col.: An attempt to develop a radioactive drug for Cancer Chemotherapy on the treatment of Cancer. Cambridge University Press, 1965.
- 15 — PARISI, ELOY.: Tratamento quimioterápico das neoplasias malignas. Rev. Bras. Cir. vol. 40, n.º 5, 382-389, novembro 1960.
- 16 — RAMOS JR., J.: A quimioterapia no tratamento das neoplasias malignas. Rev. Bras. de Cir. vol. 40 n.º 5, 370-381, novembro 1960.
- 17 — SANTOS Silva, M.: Tratamento de vários tipos de tumores sólidos com infusão contínua intra-arterial de Methotexate associada à administração simultânea e descontinua do fator citrovorum e complementação pelo Telcobaltoterapia. Rev. Bras. Concerol. vol. 20, n.º 26, 5-35, abril 1964.
- 18 — WOODROFF, M. W.; MURPHY W. T.; HODSON, J. M.: The use of combination of 5 Fu and supervoltage irradiation therapy in advanced carcinoma of urinary bladder: a preliminary report — Cancer Chemoter. Report. 21, aug. 1962.