

ESTUDO COMPARATIVO SOBRE RADIAÇÕES E HIPERTERMIA EM UM GRUPO DE NEOPLASMAS

CEZAR A. CHIAFFITELLI *
HELIO A. V. CUSTÓDIO **
ÁLVARO J. LUONGO ***

RESUMO

Trinta e cinco pacientes portadores de tumores avançados de mama, pulmão, útero, esôfago, cabeça e pescoço, submetidos à radioterapia exclusiva, foram comparados com outros trinta e cinco pacientes com as mesmas patologias nos quais, além da radioterapia, associou-se hipertermia. Os resultados foram significativos na avaliação do *grau de respostas*, principalmente no que se refere aos casos em que se observou *regressão completa* dos tumores, em que a proporção foi de 20% a favor da hipertermia, contra 5,7% com radioterapia exclusiva e na *ausência de resposta* em que se registraram 40% de casos com radioterapia exclusiva contra 2,8% nos casos aos quais se associou hipertermia. Foram selecionados cinco casos de recidivas tumorais em plastrão costal e se utilizou, como fonte calórica, raios infravermelhos na seqüência de radioterapia, mais radiação infravermelha. *Todos* os casos responderam com remissão clínica completa à dose de 3.600 rads apenas. Palavras-chaves: Radiações ionizantes; Hipertermia; Dano subletal.

Há vários anos tem-se assinalado a sinergia de efeitos entre as radiações por radioterapia e hipertermia no tratamento dos tumores malignos. O efeito da hipertermia seria mais imediato e exercer-se-ia sobre a fase de síntese (S do ciclo celular), enquanto que as radiações ionizantes exerceriam seu efeito máximo na etapa de metáfase do mesmo ciclo. Além do mais as populações celulares hipóxicas, sobre

* Prof. Tit. Dep. Cirurgia, área de Oncologia, Chefe do Serviço de Oncologia e Radioterapia da A. C. Santa Casa do Rio Grande, Tit. do CBR, ASTR (Membro do American Society of Therapeutic Radiologists).

** Médico Especialista em Fisiatria pela AMB. Serviço de Fisiatria do INAMPS de Rio Grande.

*** Prof. Adjunto de Radioterapia da Faculdade de Medicina de Montevideo.

as quais as radiações não exercem efeito, seriam mais atingidos pelo calor^{1, 2, 7, 11}.

Resumindo, os efeitos mais notórios da hipertermia seriam:

A) inibição de proenzimas e enzimas essenciais à síntese de ADN e ARN;

B) inibição de mecanismos de reparação a danos subletais;

C) desnaturação de enzimas e proteínas, resultando disso, inativação celular.

Esses efeitos iniciam-se com temperaturas entre 43°C e 50°C e, provavelmente, já exista dano subletal a temperaturas um tanto menores.

Em cultivo de tecido, o fracionamento de sessões de hipertermia provoca um aumento de resistência à medida que esse fracionamento aumenta e o tempo de exposição diminui^{1, 4}.

Em células hipóxicas outros fatores, que não somente a diminuição do O₂, mas igualmente uma baixa do PH tissular, favoreceriam a termoletalidade⁹.

Assim sendo, vários fatores e circunstâncias concorreriam para aumentar a sensibilidade das células neoplásicas ao calor em detrimento das normais e, ao mesmo tempo, favoreceriam a associação de termoterapia com as irradiações e a quimioterapia a fim de destruir, seletivamente, populações celulares neoplásicas^{3, 4, 5, 6, 8}.

Não há consenso sobre o método ideal de se obter esse sinergismo e assim, em todos os trabalhos, há muito empirismo.

Não podemos desprezar, também, os fatores imunitários que estão, intimamente, associados à hipertermia nos sistemas biológicos dos mamíferos e que, provavelmente, têm um papel importante, principalmente, na produção de hipertermia generalizada. Em menor grau, entretanto, não se pode deixar de considerá-los na hipertermia regional a que nos referimos aqui^{1, 2, 10}.

Ultimamente, tem-se assinalado que a hipertermia exerceria um efeito inibitório sobre a reparação ao dano subletal, produzido pelos raios X.

Foram selecionados alguns pacientes os quais foram submetidos, primeiramente, à irradiação e após à hipertermia, a fim de se observar o efeito inibitório de reparação subletal da hipertermia, que se confirmaria na prática.

Em grupo à parte, selecionamos 5 casos de recidivas cutâneas sobre plastrão costal, em pacientes com câncer de mama. Sobre essas lesões fizemos incidir radiação infravermelha, após radioterapia convencional, numa dose até 3600 rads. Esse tipo de hipertermia diferente deveu-se a razões de ordem topográfica.

MATERIAIS E MÉTODOS

Empregou-se como fonte de radiações ionizantes:

– uma unidade de cobalto Siemens S 65 DFP 65 e 70;

– uma unidade de radioterapia convencional;

– um aparelho EMAI de ondas curtas com radiofrequência de 27 MHz, dotado de placas flexíveis com 13cm x 25cm e 18cm x 10cm de tela metálica revestida de feltro e um eletrodo vaginal, devidamente, protegido;

– um aparelho de raios infravermelhos convencional a 35cm da pele.

Para medir a temperatura foram utilizados 4 termômetros:

– um termômetro clínico;

— um termômetro digital transistorizado modelo 128 E, fabricado pela Dixtal Tecnol. Ind. Com. Ltda;

— um termômetro de mercúrio $-10^{\circ}\text{C} + 100^{\circ}\text{C}$;

— um termômetro de álcool $-10^{\circ}\text{C} + 100^{\circ}\text{C}$.

Esses termômetros foram utilizados para medir temperaturas em superfícies e cavidades **durante** as aplicações de hipertermia.

As técnicas de irradiação com Co^{60} foram reproduzidas, de maneira similar, com a radiofrequência, procurando reproduzir os mesmos campos superpostos a fim de que, tanto as radiações como a hipertermia, abrangessem as mesmas "zonas de interesse".

O aparelho de radiofrequência faz com que o paciente seja parte de um circuito elétrico, obtido por condensador de ressonância na técnica coplanar e, teoricamente, obter-se-ia, entre as duas placas, a temperatura de 41°C a 43°C , através da transformação da radiofrequência em calor.

Utilizamos a hipertermia por radiofrequência por ser essa a que reúne as melhores condições físicas, associadas à relativa inocuidade para produção de calor a nível loco regional. A temperatura variará de acordo com a lei KIRCHOP ($H=0,24 I^2 RT$, em que H =quantidade de calor, I =intensidade da corrente, R =resistência e T =tempo).

De um modo geral, a temperatura no interior do tecido varia de acordo com a densidade do mesmo. Ex.: dificuldade de condução calórica, através da barreira óssea; reflexão da condução calórica na interfase do tecido — ar — mais pronunciada, principalmente, com **ultra-som**; dificuldade em medições exatas da temperatura no interior de volumes heterogêneos de tecidos, etc.

A hipertermia foi aplicada 4 a 6 horas após a aplicação de Co^{60} . Geralmente, os trabalhos experimentais não assinalam o intervalo ideal entre a hipertermia e a radioterapia. Como o nosso interesse era testar a inibição, pelo calor, da reparação subletal produzida pelas radiações escolheu-se, empiricamente, o esquema de radiações com Co^{60} pela manhã e hipertermia à tarde. As doses diárias de Co^{60} foram de 200 rads; o tempo de aplicação de calor foi de 1 hora, sempre que possível na mesma zona e com a mesma distribuição de campos.

As medições de temperatura foram feitas na superfície da pele (temperaturas maiores que 43°C) e em cavidades (boca, base da língua e orofaringe), onde se obteve temperatura de 42°C . Essas temperaturas foram medidas com termômetros de mercúrio e álcool.

Imaginamos introduzir no esôfago, através de uma sonda de Nelatom nº 20, um termômetro digital que marcava até 40° e, assim, medir, aproximadamente, a temperatura obtida no centro do mediastino, durante a aplicação de hipertermia, através de duas placas de radiofrequência paralelas e opostas, durante 1 hora. Enquanto a sonda permaneceu no esôfago, após 15 minutos da introdução dessa, até o final de 60 minutos, a temperatura ficou registrada em 40°C , **limite máximo** desse termômetro digital. Isso serviu para comprovar que a radiofrequência, com essa técnica, produz calor no centro do tórax, **teoricamente**, até 42°C , pois se obteve, em idênticas circunstâncias, 42°C em base de língua.

Através de eletrodo vaginal, em acoplamento com uma placa em pelve anterior, só conseguimos obter, junto ao eletrodo no fundo do saco vaginal, 39°C

nos três casos de útero tratado. Não pudemos medir a temperatura nos tecidos intermediários entre a placa e o eletrodo.

RESULTADOS E COMENTÁRIOS

Na tabela 1 estão registrados os resultados globais, na tabela 2 e 3 estão os resultados particularizados por patologia.

No parâmetro de avaliação dos nossos casos utilizamos o critério de grau de resposta ao tratamento, isto é, se os tumores responderam ou não a cada método empregado e, aproximadamente, em que grau houve essa resposta.

O recuo no tempo de avaliação variou entre 11 e 3 meses.

TABELA 1

RESULTADOS GLOBAIS

	RADIOTERAPIA EXCLUSIVA	RADIOTERAPIA + HIPERTERMIA
CR	5,7%	20%
PR	menor de 50% 28,5%	25,7%
	maior de 50% 14,2%	42,8%
NR	40%	2,8%

CR: Resposta Clínica Completa NR: Ausência de Resposta PR: Resposta Parcial

Em alguns casos foi, extremamente, difícil avaliar o grau de resposta e, por conseguintes, fez-se aproximações, principalmente, em casos de lesões não visíveis ou palpáveis.

O número de casos foi pequeno e, por conseguinte, as percentagens são muito aproximadas.

Os recursos materiais do Centro de Oncologia e Radioterapia da Santa Casa de Rio Grande são precários. Um exemplo disso foi o termômetro digital, cuja escala não ultrapassava os 40°C, mas que era o único disponível que facilitava medições em centro de mediastino.

Outro exemplo é a ausência de radioisótopos e tomografia computadorizada na cidade de Rio Grande, o que dificultava medições precisas de tumores internos.

Entretanto, algumas conclusões são demasiado evidentes e merecem ser assinaladas:

1 - Há uma nítida diferença na comparação dos casos que **não responderam** (N. R.) entre um método e outro. Em radioterapia isolada 40% de casos não responderam e, em radioterapia associada com hipertermia, somente 2,85% não res-

ponderam. Isso se observa, particularmente, em pulmão, esôfago, cabeça e pescoço, respectivamente, 55% contra 0% para pulmão, 66% contra 0% para esôfago, 44% contra 10% para cabeça e pescoço. Note-se que as amostras de casos são similares e que as observações foram feitas por uma **mesma equipe** de observadores.

2 - Existe um ponto muito importante que é a constatação em gânglios metastáticos tipo N_3 em casos de cabeça e pescoço e que são, geralmente, resistentes a todos os tratamentos imagináveis. Com a associação radiação + hipertermia esses gânglios "liquefizeram-se" e os casos transformaram-se, **todos**, em N_0 . Esse é um dado **objetivo** em que, provavelmente, devido a maior acessibilidade dessas massas neoplásicas, tanto às radiações quanto ao calor, obteve-se temperaturas altas, de mais de $42^{\circ}C$ nessas zonas. Esses resultados são dignos de nota, sendo um destaque importante na abordagem desses casos, **antes sem solução**.

3 - Devido ao pouco número de casos, as diferenças, não muito nítidas de resposta, devem ser consideradas com reservas, como é o caso da mama em que, apesar de haver uma diferença a favor da hipertermia, o grau de resposta não foi tão nítido: 2 casos de remissão clínica completa com hipertermia, contra 1 caso de remissão clínica completa apenas com irradiação; 4 casos de remissão parcial menor de 50% com radiação exclusiva, contra 2 de radiação + hipertermia; em compensação, apenas 1 caso obteve uma remissão parcial maior de 50%, contra 3 que obtiveram igual resultado com hipertermia + radioterapia. Nos casos de mama em que se pode apreciar, objetivamente, o grau de resposta, essas variações traduziriam uma vantagem **pouco importante** da associação radiação + hipertermia na seqüência empregada nesses casos.

As mesmas considerações podem ser feitas nos casos de colo de útero.

Entretanto, na análise comparativa dos casos de **pulmão, esôfago, cabeça e pescoço** a vantagem da associação de hipertermia é **nítida**, como se pode observar pelos resultados obtidos na tabela 2.

TABELA 2
RESULTADOS COMPARADOS POR PATOLOGIA

RADIOTERAPIA		
MAMA:	CR + PR = 85%	NR = 14%
GYN:	CR + PR = 33%	NR = 66%
PULMÃO:	CR + PR = 44%	NR = 55%
ESÔFAGO:	CR + PR = 33%	NR = 66%
ORO FARINGE LARINGE	CR + PR = 55%	NR = 44%
RADIOTERAPIA + HIPERTERMIA		
MAMA:	CR + PR = 98%	NR = 0%
GYN:	CR + PR = 99%	NR = 0%
PULMÃO:	CR + PR = 96%	NR = 0%
ESÔFAGO:	CR + PR = 100%	NR = 0%
ORO FARINGE LARINGE	CR + PR = 91%	NR = 8,3%

TABELA 3

RESULTADOS COMPARADOS POR PATOLOGIA

RADIOTERAPIA EXCLUSIVA

		MAMA	GYN	PULMÃO	ESÔFAGO	ORL
CR		14%	0%	0%	0%	10%
PR	MENOR 50%	53%	33%	22%	33%	20%
	MAIOR 50%	14%	0%	22%	0%	20%
NR		14%	66%	55%	66%	40%
N AVAL (casos)		2	0	0	1	1

RADIOTERAPIA + HIPERTERMIA

		MAMA	GYN	PULMÃO	ESÔFAGO	ORL
CR		28%	0%	14%	0%	33%
PR	MENOR 50%	28%	66%	11%	0%	33%
	MAIOR 50%	42%	33%	71%	100%	25%
NR		0%	0%	0%	0%	8,3%
N AVAL (casos)		2	0	2	0	0

Concluindo, queremos destacar que a associação hipertermia mais radiação é realmente efetiva em certos casos de neoplasias, cuja acessibilidade permite que os dois métodos atinjam o máximo possível de células neoplásicas.

As respostas favoráveis ao método **não são uma ficção científica**. Teremos que buscar a forma mais prática e menos invasiva de produção de calor e resolver os problemas de condução do mesmo, através dos tecidos, até chegar à "zona de interesse".

Pensamos que a radiofrequência é o método mais vantajoso de produção de calor, sem as desvantagens físicas das microondas e do ultra-som, associado a seu baixo custo.

Necessitamos, apenas, que pesquisas básicas a nível biológico e que centros com maiores recursos resolvam dois problemas ainda em pauta:

- 1 - o ritmo ideal da sincronização do calor e radiações;
- 2 - os problemas de obtenção de curvas de distribuição calórica confiáveis e reproduzíveis.

Os excelentes resultados obtidos com radioterapia à baixa dose + hipertermia por radiação infravermelha, no caso peculiar de recidiva em plastrão costal, já antes irradiado à dose convencional, (4600 rads) constituem um ponto de extremo interesse na abordagem desse problema.

ABSTRACT

Thirty-five patients, carrying advanced tumors of mamma, lung, uterus, esophagus, head and neck, who were submitted to an exclusive radiotherapy were compared with other thirty-five patients with the same pathologies in which, besides radiotherapy, hyperthermy was associated. The results were significant in the evaluation of the answers degree, mainly in what is referent to the cases where complete regression of the tumors was observed, where the proportion was of 20% in favour of hyperthermy, against 5.7% with exclusive radiotherapy and in the absence of answer; in this case 40% of the cases with exclusive radiotherapy against 2.8% in cases where hyperthermy was associated were registered. Five occurrences of tumors reincidence in costal plastrons were selected and as caloric source, infrared rays were used in the radiotherapy sequence plus infrared radiation. All the cases responded with complete clinic remission to the dose of only 3.600 rads.

Key words: Ionizin Irradiation, Hyperthermy, Sublethal damage.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. BICHER, H. I.; HETZEL, Fred W.; SANDHU, T. S. Hyperthermia: experimental background and results of a comprehensive Clinical Trial. *Proceedings of the 22nd annual ASTR Meeting Int. J. R. Onc. B. Ph. Vol.*, 6: 1383-84.
2. EDDY, Hubert A.; CHMIELEWSKY, Gary; Effect of Hyperthermia, Radiation and Adryamicin Combinations on tumor Vascular Function. *I. J. R. O. B.*, 8: 1167-1175.
3. HAHN, Eric W.; ALFIERI, Alan; HOKIM, Jae. The Significance of local Tumor Hyperthermia; radiation on the production of Disseminated Disease. *Int. J. R. O. B. P.*, 5: 819-823.
4. LUK, Kenneth H.; PURSER, Philpp R.; CASTRO, Joseph R.; MEYLER Stanley; PHILLIPS, Theodore, Clinical Experiences with localmicroware Hyperthermia. *Int. J. R. O. B. P.*, 7: 615-619.
5. PEREZ, C. A.; NUSSBAUM, Gilbert; EMANI, Bahman, VON DEBBIE, G. Irradiation combined with local Hyperthermia. *Annual Report – Radiation Oncology*, 74-78, 1981/1982.
6. PHORST, Raa G. P. & AZZAM, E. B., The Thermal Sensitivity of normal and Ataxia; telangiectasia Human Fibroblasts. *I. J. R. O. B. P.*, 8: 1947-1950.
7. THE RADIATION Oncology Research Program: Hyperthermia Working. *Group. Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.*, 5: 669-726, 1979.
8. SONG, Chang W.; RHEE, Juong.; LEVITT, Seymour. Effect of Hyperthermia on Hypoxic Cell Fraction in tumor. *I. J. R. O. B. P.*, 8: 851-56.
9. SPIRO, Ira.; SAPARETO, Stephen A.; PHORST, Peter Raa; DEWEY, William. The Effect of cronic and Acut Heat Conditioning on the Development of Thermal Tolerance. *I. J. R. O. B. P.*, 8: 53-8.
10. SWLIER, J. P.; LASTERKY, J. Hyperthermia: uma nova perspectiva no tratamento do Câncer. *Nouv. Pross Med.*, 1: 359-62, 1982.
11. URANO, Muneyasu; RICE, Lauric C.; MONTO YA, Vernon. Studies on Fractionated Hyperthermia in experimental animal Systems II Response of Murine Tumores to two or More Doses. *I. J. R. O. B. P.*, 8: 227-33.
12. WONDERGEM, J.; HAVEMAN, J.; SCHUEREN, E. Vander; HOEVEN, H. Vanden, BREUR, K. Effect of Hyperthermia and Misonidazole on the Radiosensitivity of a transplantable Murine tumor; influence of Factores Modifying the Fraction of Hypoxic Cells. *I. J. R. O. B. P.*, 8: 1323-331.